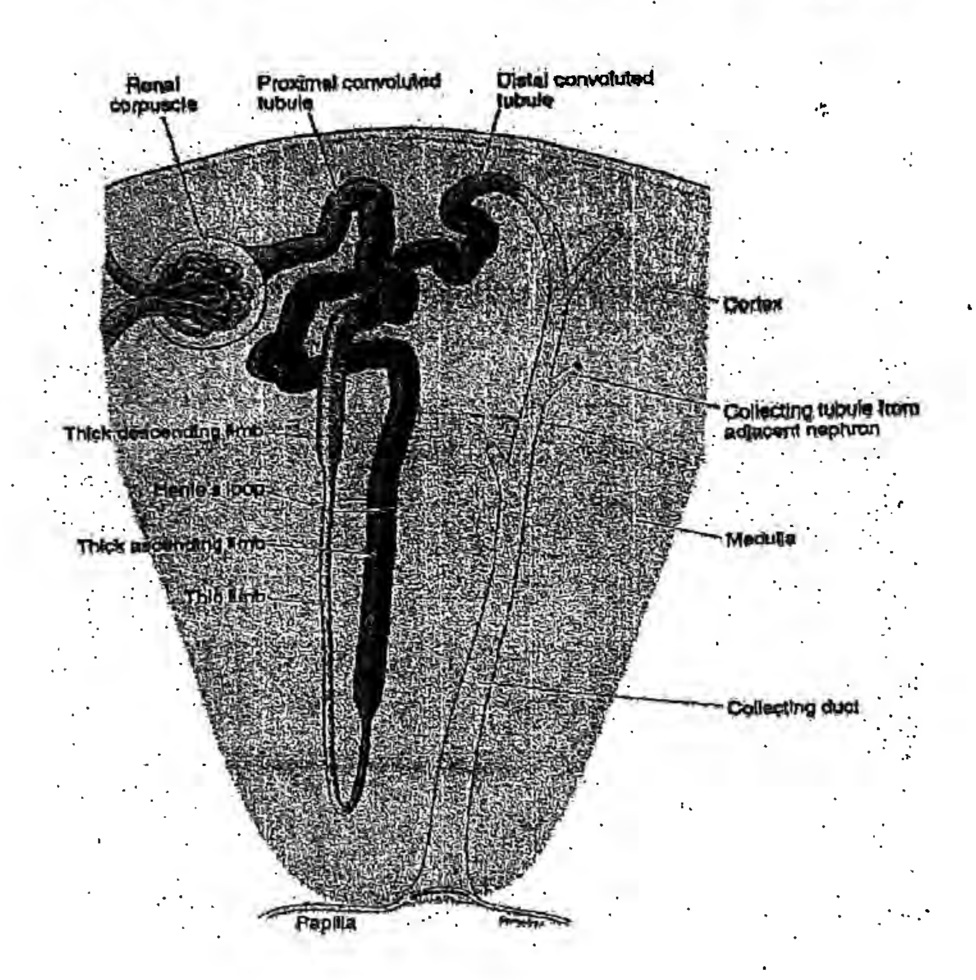
كلية الطب البشري
السنة الرابعة
2012-2011

Special pathology



Dr. Leena Ghabro
Presented by: Jude Hulou

The Kidney and Its Collecting System

- Kidney is a structurally complex organ that has evolved to subserve a number of important functions.
- The kidney can be divided into an outer cortex and an inner medulla.
- The renal medulla consists of 10-18 conical or pyramidal structures, the medullary pyramids. From the base of each medullary pyramid, parallel arrays of tubules, the medullary rays, penetrate the cortex.
- The nephron is the functional unit of the kidney.

Each kidney composed of 1-4 million nephrons.

Each nephron consists of:

1) A dilated portion, the renal corpuscle.
2) The proximal convoluted tubule.
3) The thin and thick limbs of Henle's loop.
4) The distal convoluted tubule.
5) The collecting duct.

The Renal Corpuscle:

- Consists of a tuft of capillaries, the glomerulus, surrounded by a double-walled epithelial capsule called glomerular (Bowman's) capsule.

✓ The internal layer (visceral layer) of the capsule envelops the capillaries of the glomerulus.

✓ The external layer (parietal layer) forms the outer limit of the renal corpuscle.

Between the two layers of Bowman's capsule is the urinary space, which receives the fluid filtered through the capillary wall and the visceral layer.

- Each renal corpuscle has a vascular pole, where the afferent arteriole enters and the efferent arteriole leaves and a urinary pole, where the proximal convoluted tubule begins.

الكلية والجهاز الجامع

- تعد الكلية عضواً معقد التركيب تطور ليؤمن عدداً من الوظائف الهامة.
- تقسم الكلية إلى القشر الخارجي واللب الداخلي.
- يتألف اللب من 10 إلى 18 بنية مخروطية أو هرمية تدعى بالأهرام اللبية. تخرج من قاعدة كل هرم لبي منظومة متوازية من النبيبات تخترق القشرة وتدعى بالأشعة اللبية.
- يعد النفرون الوحدة الوظيفية في الكلية، وتتألف كل كلية من 1-4 مليون نفرون.

يتألف النفرون من:

1) جزء متسع هو الجسيمة الكلوية.
2) الأنبوب المعوج الداني.
3) االذراع الرفيع والثخين من عروة هنلي.
4) الأنبوب المعوج البعيد.
5) القناة الجامعة.

الجسيمة الكلوية:

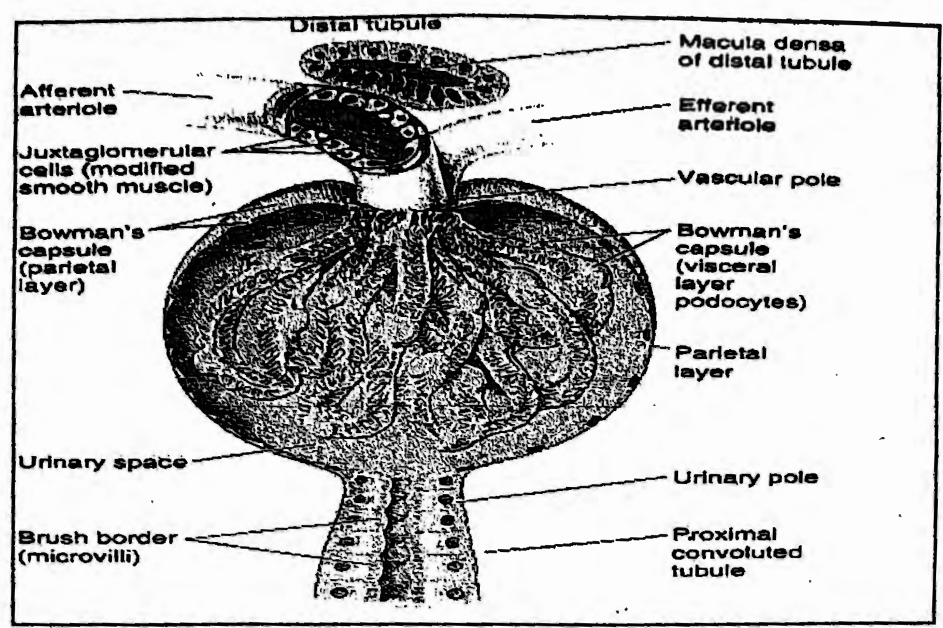
- تتألف من مجموعة من الشعيرات الدموية (الكبيبة) تحاط بمحفظة ظهارية مضاعفة الجدار تسمى المحفظة الكبيبية (محفظة بومان).

✓ الطبقة الداخلية (الحشوية) من المحفظة تغلف شعيرات الكبيبة.

✓ الطبقة الخارجية (الجدارية) تشكل الحدود الخارجية للجسيمة الكلوية.

نجد بين هاتين الطبقتين لمحفظة بومان الفراغ البولي الذي تتجمع فيه السوائل المرتشحة عبر جدار الشعيرات والطبقة الحشوية لمحفظة بومان.

- كل جسيمة كلوية لها قطب وعائي يدخل منه الشرين الوارد ويخرج منه الشرين الصادر، وقطب بولي يبدأ منه الأنبوب المعوج الداني.



- **The glomerular capillary wall:**

* A thin layer of fenestrated endothelial cells.
* A glomerular basement membrane (GBM): a trilaminar structure composed of a central electron dense zone, or lamina densa, bordered by two narrow electron-lucent layers, the lamina rara interna and the lamina rara externa.

  The GBM consists of collagen (mostly type IV), laminin.

  Type IV collagen forms a network suprastructure to which other glycoproteins attach. They are primarily responsible for the negative charge of the GBM.
* The visceral epithelial cells (podocytes): are structurally complex cells that possess interdigitating processes embedded in and adherent to the lamina rara externa of the basement membrane.

  Adjacent foot processes (pedicels) are separated by 20- 30 nm wide filtration slits, which are bridged by a thin diaphragm.

- **جدار شعيرات الكبيبة:**

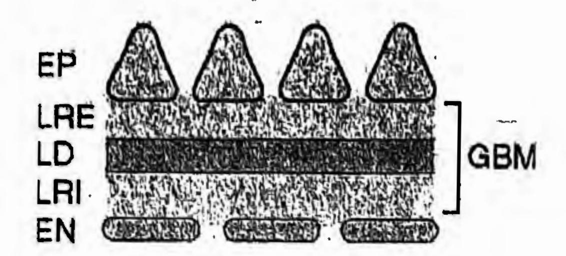
* طبقة رقيقة من الخلايا البطانية المثقبة.
* الغشاء القاعدي الكبيبي: عبارة عن بنية ثلاثية الطبقات تتألف من منطقة مركزية كثيفة للالكترون (الصفيحة الكثيفة)، تحدد بطبقتين ضيقتين شفافتين للالكترون (الطبقة النيرة الداخلية والطبقة النيرة الخارجية).

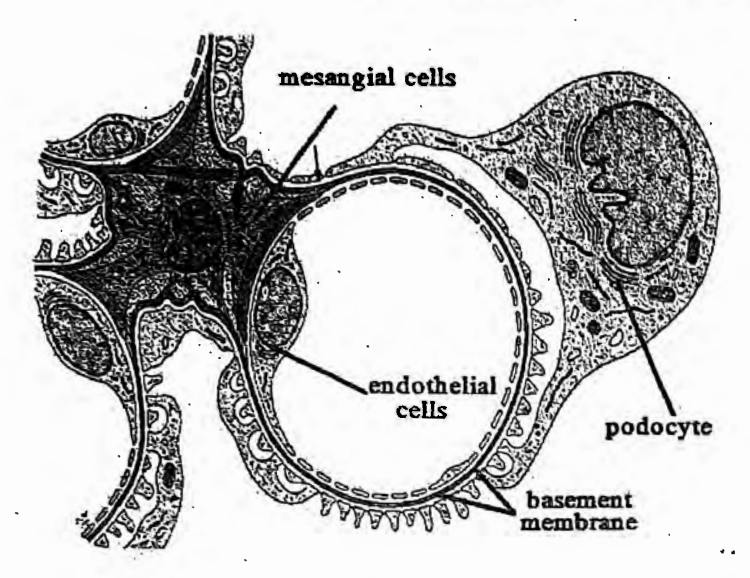
  يتألف الغشاء القاعدي الكبيبي من ألياف الكولاجين (غالباً النوع الرابع) واللامينين.

  يشكل النوع الرابع من الكولاجين فوق بنى شبكية تتصل بها الغليكوبروتينات الأخرى المسؤولة بشكل رئيسي عن الشحنة السلبية للغشاء القاعدي الكبيبي.
* الخلايا الظهارية الحشوية (الخلايا الرجلاء): خلايا معقدة التركيب تملك استطالات (أقدام) متشابكة منطمرة وملتصقة بالطبقة النيرة الخارجية للغشاء القاعدي.*

  الاستطالات القدمية المتجاورة تنفصل عن بعضها بشقوق الترشيح الواسعة (20-30 نانومتر) والتي تغطى بحجاب (غشاء) رقيق.

* لها استطالات أولية وثانوية، و الشقوق التي تفصل بين الاستطالات الثانوية تغطى بغشاء مشكلة حاجزا للترشيح الكبيبي.





نلاحظ الغشاء القاعدي basement membrane لا يحيط بلمعة الشعيرات بشكل كامل (غير مستمر)، وإنما يكمله مطرق تفرزه الخلية المسراقية.

- The entire glomerular tuft is supported by **mesangial cells** lying between the capillaries.

- تُدعَم اللمة الكبيبية بكاملها بـ**خلايا مسراق الكبيبة** التي تتوضع بين الشعيرات.

ملاحظة: الخلايا المسراقية تفرز المطرق ليشكل شبكة تتوضع ضمنها هذه الخلايا.

Basement membrane-like mesangial matrix forms a meshwork through which the mesangial cells are centered.

حيث يشكل مطرق الخلايا المسراقية الشبيه بالغشاء القاعدي شبكة تتمركز فيها خلايا مسراق الكبيبة.

These cells, of mesenchymal origin, are contractile, phagocytic, and capable of proliferation, of laying down both matrix and collagen, and of secreting several biologically active mediators.

هذه الخلايا المسراقية (التي تنشأ من أصل متوسطي) قلوصة ومبلعمة ولها القدرة على التكاثر، كما أنها تشكل المطرق و الكولاجين وتفرز العديد من الوسائط الفعالة حيوياً.

- **The major characteristics of normal glomerular filtration are:**
  - An extraordinarily high permeability to water and small solutes, because of the highly fenestrated nature of the endothelium.
  - Impermeability to proteins, such as molecules of the size of albumin (70 kD) or larger.

- **من الخصائص الأساسية للترشيح الكبيبي الطبيعي:**
  - النفوذية العالية الاستثنائية للماء والذوائب الصغيرة بسبب طبيعة البطانة المثقبة بشكل كبير.
  - عدم النفوذية للبروتينات مثل الجزيئات التي تكون بحجم الألبومين (70 كيلودالتون) أو أكبر.

This property of the glomerular filtration barrier allows discrimination among various protein molecules, depending on their size (the larger, the less permeable) and charge (the more cationic, the more permeable).

تسمح هذه الخاصية لحاجز الترشيح الكبيبي بالتمييز بين جزيئات البروتين المتنوعة اعتماداً على أحجامها (الأكبر حجماً أقل نفوذاً) وشحنتها (الاكثرهابطية أكثر نفوذاً).

The charge-dependent restriction is important in the virtually complete exclusion of albumin from the filtrate, because albumin is an anionic molecule.

تكمن أهمية التقييد المعتمد على الشحنة في الاستبعاد الكامل تقريباً للألبومين من عملية الترشيح لكونه جزيء أنيوني (سلبي الشحنة ،صاعدي).

- **The podocyte** is important for the maintenance of glomerular barrier function; its slit diaphragm presents a size-selective distal diffusion barrier to the filtration of proteins.

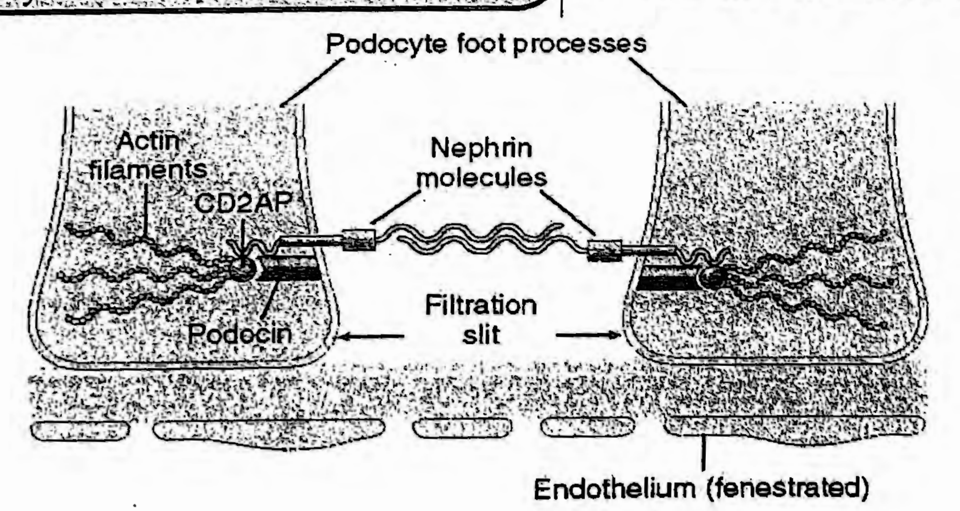
- **الخلايا الرجلاء** هامة للمحافظة على وظيفة الحاجز الكبيبي، فغشاء شقوقها (الشقوق التي تفصل بين استطالاتها الثانوية) يشكل حاجز انتشار بعيد انتقائي للحجم لترشيح البروتينات.*

Proteins (Nephrin) located in the slit diaphragm control glomerular permeability.

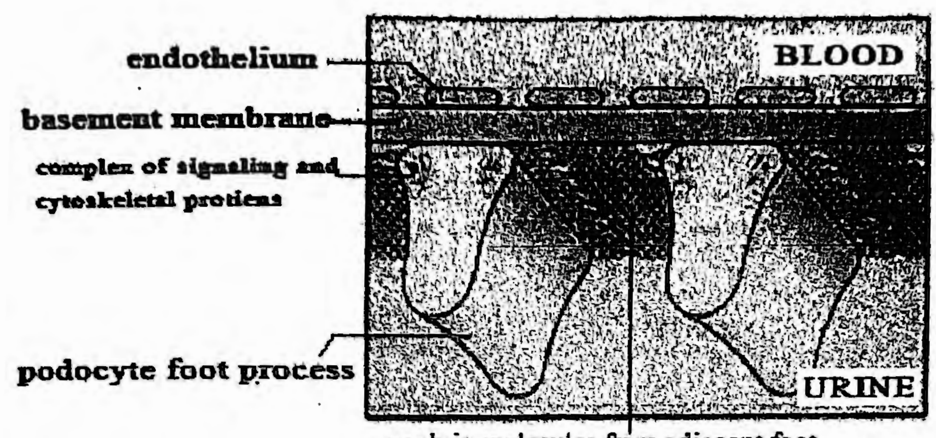
تتحكم البروتينات (النفرين) المتوضعة في غشاء الشقوق بالنفوذية الكبيبية.

Nephrin is an adhesion molecule, localized to the slit diaphragm between the foot processes. Within the cytoplasm of the foot processes, nephrin forms molecular connections with podocin, CD2-associated protein, and ultimately the actin cytoskeleton.

النفرين هو جزيء التصاق يتوضع في غشاء الشقوق بين الاستطالات القدمية.
يشكل النفرين اتصالات جزيئية مع البودوسين و البروتين المرتبط بـ cd2، ويشكل أساسي أكتين الهيكل الخلوي وذلك ضمن سيتوبلازما الاستطالات القدمية.



* آخر حاجز للجزيئات تمر به بعد مرورها بالغشاء القاعدي.



- Mutations or deficiencies of genes encoding proteins of the filtration slit diaphragm domain, including nephrin and several of its interacting protein partners, result in massive proteinuria.

- الطفرات أو العوز في الجينات المرمزة للبروتينات المتوضعة في أغشية شقوق الترشيح (بما فيها النفرين والعديد من مشاركاتها البروتينية المتفاعلة) تؤدي إلى بيلة بروتينية جسيمة.

Identification of The Primary Site of Renal Pathology:

تحديد الموقع الأولي للمرض الكلوي:

- Diseases of the kidney are as complex as its structure, but their study is facilitated by dividing them into those that affect the four basic morphologic components:
  - Glomeruli.
  - Tubules.
  - Interstitium.
  - Blood Vessels.

- إن آفات الكلية معقدة كتعقيد تركيبها إلا أن دراستها أصبحت أسهل بتقسيمها إلى آفات تصيب المكونات المورفولوجية الأربعة الأساسية للكلية:
  - الكبيبة.
  - الأنابيب الكلوية.
  - النسيج الخلالي.
  - الأوعية الدموية.

- Glomerular diseases are often immunologically mediated, whereas tubular and interstitial disorders are more likely to be caused by toxic or infectious agents.

  Nevertheless, some disorders affect more than one structure.

- إن أمراض الكبيبة تكون غالباً بتواسط مناعي، في حين أن اضطرابات الأنابيب الكلوية والنسيج الخلالي يرجح أن تكون ناجمة عن عوامل إنتانية أو سمية.

  ومع ذلك فإن بعض الاضطرابات تصيب أكثر من مكون واحد من مكونات الكلية.

Glomerular Diseases:

أمراض الكبيبات:

1. Primary Glomerular Diseases:

- Minimal-change disease.
- Focal and segmental glomerulosclerosis.
- Membranous nephropathy.

1. أمراض الكبيات الأولية:

- داء التبدلات الصغرى.
- تصلب الكبيبات البوري القطعي.
- التهاب كبيبات الكلى الغشائي.

- Membranoproliferative GN[*] (mesangiocapillary glomerulonephritis).
- Acute post-infectious GN.
- IgA nephropathy.
- Rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis.
- Chronic glomerulonephritis

- التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري (التهاب كبيبات الكلى المسراقي الشعيري).
- التهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للخمج.
- اعتلال الكلية بـ igA
- التهاب كبيبات الكلى السريع المترقي (الهلالي).
- التهاب كبيبات الكلى المزمن.

2. Glomerulopathies Secondary to Systemic Diseases:

- Systemic immunological diseases such as Lupus nephritis.
- Vascular disorders such as hypertension.
- Metabolic diseases such as Diabetic nephropathy

2. اعتلال الكبيات الثانوي الناجم عن أمراض جهازية:

- أمراض مناعية جهازية كالتهاب الكلية الذئبي.
- اضطرابات وعائية كارتفاع الضغط.
- أمراض استقلابية مثل اعتلال الكلية السكري.

3. Hereditary Disorders such as Alport syndrome.

3. أمراض وراثية كمتلازمة البورت.

Pathogenesis of Glomerular Injury:

- Immune mechanisms underlie most forms of primary glomerulopathy and many of the secondary glomerular disorders.
- Glomerulonephritis can be readily induced experimentally by antigen-antibody reactions.
- Glomerular deposits of immunoglobulins, often with components of complement, are found in the majority of individuals with glomerulonephritis.

الآلية المرضية للإصابات الكبيبية:

- تكمن الآلية المناعية وراء معظم أشكال اعتلال كبيبات الكلى الأولي والعديد من الأمراض الكبيبية الثانوية.
- ويمكن أن يُحرض التهاب كبيبات الكلى تجريبياً بسهولة بواسطة تفاعلات (ضد-مستضد).
- الترسبات الكبيبية للغلوبيولينات المناعية (غالباً مع عناصر من المتممة) تتواجد عند أغلبية الأشخاص المصابين بالتهاب كبيبات الكلى.

1. Antibody-Mediated Injury:

- Two forms of antibody-associated injury have been established:
- Injury by antibodies reacting in situ within the glomerulus:
  - Either binding to insoluble fixed (intrinsic) glomerular antigens.
  - Or to molecules not normally present in the glomerulus but are "planted" within the glomerulus

1. الآفات المتواسطة بالأضداد المناعية:

- أثبت وجود نوعين من الأضداد المرافقة للآفات الكلوية:
- الآفات المسببة بتفاعل الأضداد الموجهة ضد مستضدات متوضعة في الكبيبة:
  - الارتباط بمستضدات كبيبية غير ذوابة ثابتة (داخلية).
  - أو بجزيئات مزروعة في الكبيبة (لا تتواجد في الحالة الطبيعية في الكبيبة).

---

[*] Glumerulonephritis.

- Injury resulting from deposition of circulating antigen-antibody complexes in the glomerulus.

☒ **Immune Complex Nephritis In Situ:**

➤ Fixed intrinsic tissue antigens:

Anti-GBM* Antibody-Induced Glomerulonephritis:

- Antibodies are directed against intrinsic fixed antigens that are normal components of the GBM proper.
- The GBM antigen is a component of the noncollagenous domain (NC1) of the α3 chain of collagen type IV that is critical for maintenance of GBM suprastructure.
- Often the anti-GBM antibodies cross-react with other basement membranes, especially those in the lung alveoli, resulting in simultaneous lung and kidney lesions (Goodpasture syndrome).
- The antibodies bind along the entire length of the GBM, resulting in a diffuse linear pattern of staining for the antibodies by immunofluorescent techniques.

➤ Antibodies against Planted Antigens:

Planted antigens include cationic molecules that bind to anionic components of the glomerulus.

- Endogenous:
  - (DNA, nuclear proteins) which have an affinity for GBM components.
  - Large aggregated immunoglobulins, immune complexes, which deposit in the mesangium because of their size.
- Exogenous :
  - Infectious agents (Bacterial products).
  - Drugs.

- الآفات الناتجة عن ترسب معقدات ضد - مستضد الدورانية في الكبيبة.

☒ **التهاب الكلية اللابد (الموضع) بالمعقد المناعي:**

➤ مستضدات نسيجية داخلية أصلية أو ثابتة:

التهاب كبيبات الكلى المحرض بالأضداد الموجهة لمستضدات في الغشاء القاعدي:

- في هذا النوع من الإصابة تكون الأضداد موجهة ضد مستضدات أصلية داخلية تعد من المكونات الطبيعية للغلالة المخصوصة للغشاء القاعدي الكبيبي.
- يعتبر هذا المستضد (الموجود في الغشاء القاعدي الكبيبي) مكوناً من مكونات المنطقة غير الكولاجينية (NC1) من السلسلة الفا3 من الكولاجين ذو النموذج الرابع، ويعد ضرورياً للمحافظة على البنية الفوقية للغشاء القاعدي الكبيبي.
- إن الأضداد لمستضدات الغشاء القاعدي غالباً ما تكون متصالبة التفاعل مع أغشية قاعدية أخرى خاصةً الأغشية في الأسناخ الرئوية مما يسبب آفات رئوية وكلوية متوافقة (متلازمة غودباستر).
- ترتبط الأضداد مع كامل طول الغشاء القاعدي مسببةً نماذج خطية منتشرة من الأضداد الملونة عند استخدام التقنيات المناعية المتألقة.

➤ الأضداد ضد مستضدات مزروعة في الكلية:

تشمل المستضدات المزروعة الجزيئات المهبطية (إيجابية الشحنة) التي ترتبط مع المكونات الأنيونية (السلبية) للكبيبة.

- داخلية المنشأ:
  - مثل الدنا والبروتينات النووية ذات الألفة لمكونات الغشاء القاعدي الكبيبي.
  - الغلوبيولينات المناعية الكبيرة المتجمعة (المعقدات المناعية) والتي تترسب في مسراق الكبيبة بسبب حجمها.
- خارجية المنشأ:
  - العوامل الإنتانية (المنتجات البكتيرية).
  - الأدوية.

* Glomerular Basement Membrane.

- Antibodies that bind to most of these planted antigens induce a discrete pattern of Ig deposition detected as <u>granular</u> staining by immunofluorescence microscopy.

- إن الأضداد التي ترتبط بمعظم هذه المستضدات المزروعة تحث على ترسيب نماذج منعزلة من الغلوبيولينات تكشف كلطخ <u>حبيبية</u> بالمجهر المناعي المتألق.

☒ **Circulating Immune Complex Glomerulonephritis:**

- Glomerular injury is caused by the trapping of circulating antigen-antibody complexes within glomeruli.
- The antibodies have <u>no immunological specificity for glomerular constituents</u>, and the complexes localize within the glomeruli because of their physicochemical properties and the hemodynamic factors peculiar to the glomerulus.
- The antigens that trigger the formation of circulating immune complexes may be:
  - Endogenous origin: GN associated with SLE.
  - Exogenous: follows certain infections:
    - Microbial antigens include bacterial products (streptococci).
    - The surface antigen of hepatitis B & C virus antigens, and several viruses.
    - Some tumor antigens.

  Antigen-antibody complexes are formed produce glomerular injury.
- It has long been thought that this injury is mediated and amplified by the binding of complement, but recent studies also point to the importance of engagement of Fc receptors on leukocytes and perhaps intrinsic renal cells as mediators of the injury process.
- The glomerular lesions usually exhibit leukocytic infiltration and proliferation of mesangial and endothelial cells.
- Immunofluorescence microscopy: the immune

☒ **التهاب كبيبات الكلى الدوراني بالمعقد المناعي:**

- في هذا النوع من التهاب الكلية تنجم الآفة الكبيبية عن التقاط معقدات ضد-مستضد الدورانية ضمن الكبيبة.
- الأضداد <u>لا تملك أي نوعية مناعية لمكونات الكبيبة</u>، وتتوضع المعقدات في الكبيبة بسبب خواصها الكيميائية الفيزيائية وبسبب عوامل ديناميكية دموية خاصة بالكبيبة.
- المستضدات التي تحرض على تشكل المعقدات المناعية الدورانية قد تكون:
  - داخلية المنشأ: كما في التهاب كبيبات الكلى المترافق مع الذئبة الحمامية الجهازية.
  - خارجية المنشأ: تتلو إنتانات معينة:
    - مستضدات جرثومية تشمل منتجات بكتيرية (العقديات).
    - المستضد السطحي لفيروسات التهاب الكبد B وC والعديد من الفيروسات.
    - بعض مستضدات الأورام.

  حيث تسبب معقدات ضد-مستضد إصابة كبيبية.
- كان يعتقد أن ربط المتممة هو ما يحدث الإصابة ويفاقمها، إلا أن دراسات حديثة أشارت إلى أهمية ربط مستقبلات الـ Fc في الكريات البيضاء وربما في الخلايا الكلوية داخلية المنشأ كوسائط لعملية الإصابة.
- تظهر الآفات الكبيبية عادةً ارتشاح الكريات البيضاء وتكاثر الخلايا المسراقية والبطانية.
- الفحص بمجهر التألق المناعي: تشاهد المعقدات المناعية

complexes are seen as granular deposits along the basement membrane, in the mesangium, or in both locations.

كترسبات حبيبية على طول الغشاء القاعدي و في مسراق الكبيبة أو في الموقعين معاً.

- Localization of immune complexes in the glomerulus:

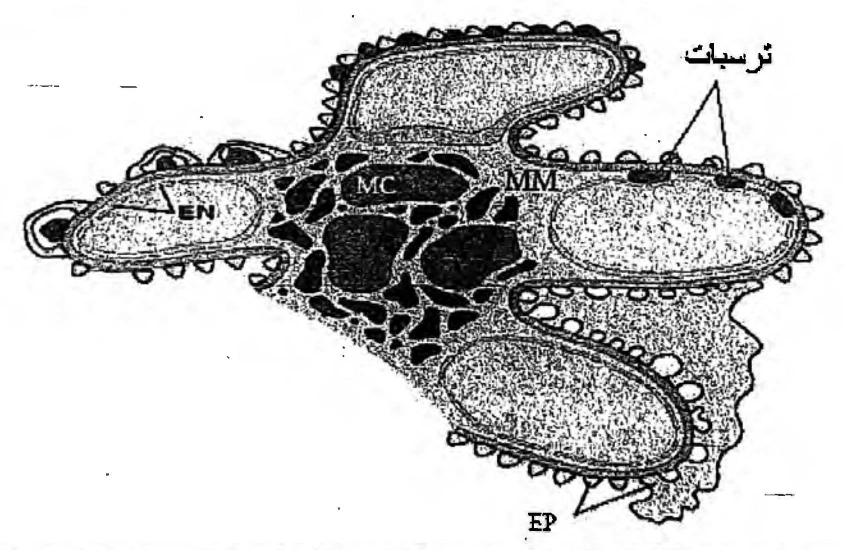
- توضع المعقدات المناعية في الكبيبة:

Electron microscopy reveals the immune complexes as electron-dense deposits that lie:

يظهر الفحص بالمجهر الالكتروني المعقدات المناعية كترسبات كثيفة على الالكترونات تتوضع في:

- Subepithelial humps (between the outer surface of the GBM and the podocytes) as in acute glomerulonephritis.
- Epimembranous deposits, as in membranous glomerulonephritis.
- Subendothelial deposits (between the endothelial cells and the GBM) as in membranoproliferative glomerulonephritis.
- Mesangial deposits, as in IgA nephropathy.
- Basement membrane.

- الحدبات تحت الظهارية (بين السطح الخارجي للغشاء القاعدي الكبيبي والخلايا الرجلاء) كما في التهاب كبيبات الكلى الحاد.
- ترسبات فوق الغشاء كما في التهاب كبيبات الكلى الغشائي.
- ترسبات تحت البطانة (بين الخلايا البطانية والغشاء القاعدي الكبيبي) كما في التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري.
- ترسبات مسراقية (في الميزنشيم) كما في اعتلال الكلية بـ IgA.
- الغشاء القاعدي.



EN: endothelium, EP: epithelium; MC: mesangial cell- MM: mesangial matrix

- Once deposited in the kidney, immune complexes may eventually be degraded, mostly by infiltrating neutrophils and monocytes, macrophages, mesangial cells, and endogenous proteases, and the inflammatory reaction may then subside.

- ما إن تترسب المعقدات المناعية في الكلية حتى تتقهقر في النهاية، غالباً بارتشاح العدلات ووحيدات النوى و البلاعم والخلايا المسراقية والبروتياز داخلي المنشأ، ويمكن للارتكاس الالتهابي عندها أن يخمد.

Such a course occurs when the exposure to the inciting antigen is short-lived and limited, as in most cases of poststreptococcal glomerulonephritis.

هـذه الحالـة تحـدث عنـدما يكـون التعـرض للمستضـد المسـبب قصـير الأمـد ومحـدود كمـا في معظـم حـالات التهاب كبيبات الكلى التالي للإنتان بالعقديات.

- If a continuous shower of antigens develops, as may be seen in SLE or viral hepatitis, repeated cycles of immune complex formation, deposition, and injury may occur, leading to a more chronic membranous or membranoproliferative type of glomerulonephritis.

- إذا اسـتمر شـلال المستضـدات بـالتطور كمـا في الذئبـة الحمامية والتهاب الكبـد الفيروسـي، سـيؤدي إلى حـدوث دورات متكـررة مـن تشـكل المعقدات المناعيـة إضـافة إلى الترسب والأذية مما يؤدي إلى حالة مزمنة أكثر من التهاب كبيبات الكلى الغشائي أو الغشائي التكاثري.

2. Epithelial Cell Injury:

This can be induced by antibodies to visceral epithelial cell antigens; by toxins, as in an experimental model; conceivably by certain cytokines; or by still poorly characterized factors

2. أذية الخلايا الظهارية:

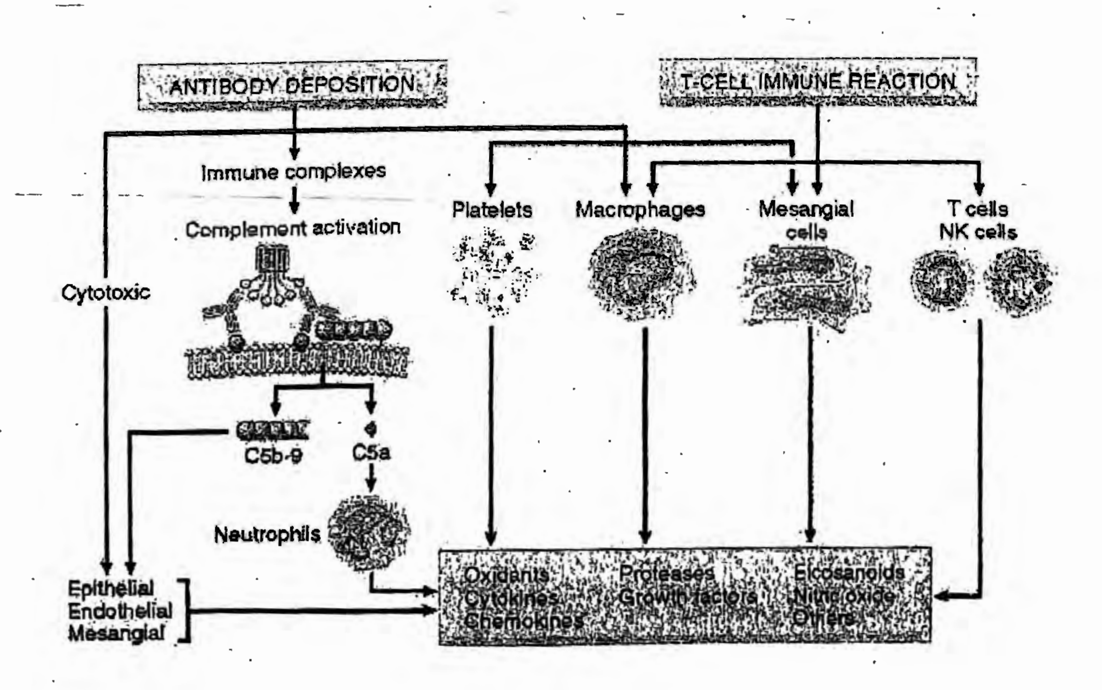
قد تُحرض بواسطة أضداد لمستضدات خلايا ظهارية حشوية، كمـا يحـرض بالسـموم تجريبيـاً أو بسـيتوكينات معينـة عنـد البشر أو بعوامل لا تزال غير مميزة بشكل جيد.

3. Cell-Mediated Immunity in GN:

Presence of activated macrophages and sensitized T cells and their products (release a vast number of biologically active molecules) in the glomerulus in some forms of human and experimental glomerulonephritis.

3. المناعة المتواسطة بالخلايا في التهاب كبيبات الكلى:

تتضـمن وجـود البـلاعم المفعلـة وخلايـا T المحسسـة ومنتجاتهـا (تحرر عدد كبير من الجزيئات البيولوجية الفعالة) في الكبيبـة في بعض أنواع التهاب كبيبات الكلى البشري و التجريبي.



4. Activation of Alternative Complement Pathway:

Occurs in the clinicopathologic entity called dense-deposit disease, also referred to as membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN type II).

Histologic Alterations:

1. Hypercellularity:

- Cellular proliferation of mesangial or endothelial cells.
- Leukocytic infiltration consisting mostly of neutrophils.
- Formation of crescents: proliferating parietal epithelial cells and infiltrating leukocytes occurs following an immune/inflammatory injury. It has a bad prognosis.

2. Basement Membrane Thickening:

- (Spikes - double-contour" or "tram-track" appearance.) best seen in sections stained with Special Stains.
- By electron microscopy: such thickening takes one of two forms:
  - ➢ Deposition of amorphous electron-dense material, most often immune complexes, on the endothelial or epithelial side of the basement membrane or within the GBM itself.
  - ➢ Thickening of the basement membrane due to increased synthesis of its protein components, as occurs in diabetic glomerulosclerosis.

3. Sclerosis:

is characterized by accumulations of extracellular collagenous matrix, either confined to mesangial areas as is often the case in diabetic glomerulosclerosis, or involving the capillary loops,

4. تفعيل طريق المتممة البديل:

يحدث في كيان سريري مرضي يدعى مرض الترسب الكثيف، ويشار إليه أيضاً بالتهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري النوع 2.

التبدلات النسيجية:

1. فرط الخلوية:

- التكاثر الخلوي للخلايا المسراقية أو البطانية.
- ارتشاح الكريات البيضاء خاصةً العدلات.
- تشكل الأهلة*: حيث يتم تكاثر الخلايا الجدارية الظهارية وارتشاح الكريات البيضاء بعد الإصابة المناعية/ الالتهابية. إنذارها سيء.

2. تثخن الغشاء القاعدي:

- (بشكل شويكات أو ينتظم ضمن خط زردي مضاعف أو بشكل علامة سكة القطار، وأفضل ما يشاهد في المقاطع المصطبغة بصبغات خاصة.
- بالمجهر الالكتروني: يأخذ هذا التثخن أحد شكلين:
  - ➢ ترسب مواد غير متبلورة عديمة الشكل كثيفة للالكترون (غالباً المعقدات المناعية) على الجانب البطاني أو الظهاري من الغشاء القاعدي أو في الغشاء القاعدي نفسه.
  - ➢ ثخانة الغشاء القاعدي بسبب التركيب المتزايد لمكوناته البروتينية، كما في تصلب الكبيبات السكري.

3. التصلب:

يتميز بتراكم المطرق الكولاجيني خارج الخلوي بشكل مقتصر على المنطقة المسراقية كما هي الحالة عادةً في تصلب الكبيبات السكري أو في العرى الشعرية أو في كليهما.

---

* كرواسان.

or both.

4. **Halinosis:** denotes the accumulation of eosinophilic homogeneous material by light microscopy.

5. ***Other:*** Necrosis- Thrombosis.

Classification of glomerular disease by distribution :

✓ Classification of disease distribution when many glomeruli are considered:

- Focal: disease affecting only some of the glomeruli.
- Diffuse: disease affecting most or all glomeruli.

✓ Classification of disease distribution when single glomeruli are considered:

- Segmental: a lesion involving only a part of the glomerulus.
- Global: a lesion involving the entire glomerulus.

4. **الهلان:** يدل على تراكم مادة حمضية متجانسة تحت المجهر الضوئي.

5. **تبدلات أخرى** كالتنخر والتخثر.

تصنيف الأمراض الكبيبية حسب التوزع:

✓ تصنيف توزع المرض في حال الإصابة الكبيبية المتعددة:

- بؤرية: يصيب المرض بعض الكبيبات فقط.
- منتشرة: يصيب المرض معظم أو كل الكبيبات.

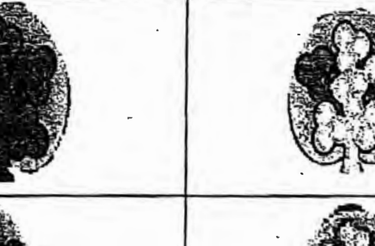
✓ تصنيف توزع المرض في حال إصابة كبيبة واحدة:

- مقطعي: الآفة تؤثر على جزء من الكبيبة.
- شامل: الآفة تؤثر على كامل الكبيبة.

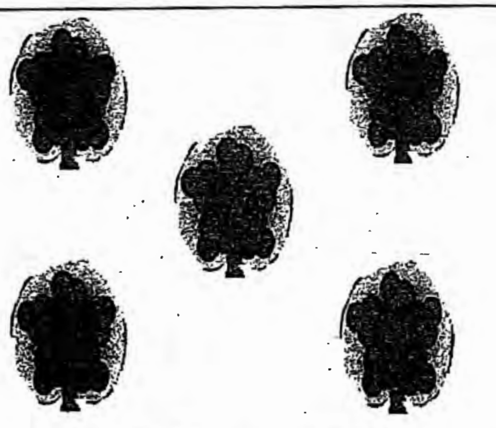
Global Glomerulonephritis







Segmental Glomerulonephritis



Diffuse Glomerulonephritis



Focal Glomerulonephritis

A good rule of thumb is that at least 5 to 10 glomeruli should be examined in order to assess properly the extent and severity of the disease.

The Role of Renal Biopsy:

The renal biopsy is an invaluable method used in the

هناك قاعدة جيدة استخلصت من التجربة وهي أنه يجب أن تفحص 5-10 كبيبات على الأقل لتقييم امتداد وشدة المرض.

دور خزعة الكلية:

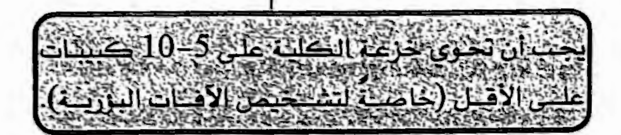
تعد خزعة الكلية طريقة قيمة تستخدم لتقييم المصابين

evaluation of patients with renal disease By this procedure:

- ⊛ Provide a diagnosis that allows the clinician to make an informed prognosis and assign lesion-specific treatment.
- ⊛ Specific cause for renal injury.
- ⊛ Assess the active acute lesions versus advanced chronic lesions
- ⊛ Describe new renal disease, adverse effect or therapeutic effects of new drugs.

بامراض الكلى:

- ⊛ تؤمن تشخيص يسمح للطبيب السريري أن يحدد الإنذار بشكل مدروس وكذلك المعالجة النوعية للآفة.
- ⊛ سبب نوعي للإصابة الكلوية.
- ⊛ تقيم الآفات الحادة الفعالة والآفات المزمنة المتقدمة.
- ⊛ تصف الأمراض الكلوية الجديدة والآثار الضارة أو التأثيرات العلاجية للأدوية الجديدة.[*]



Processing of Renal Sample:

- Most renal biopsies are done by either the percutaneous route using a cutting needle or by direct open biopsy.
- The specimen should be divided:
  - Two samples measuring 1-2 mm are taken from each end and placed in a cold solution of 2% glutaraldehyde in phosphate or cacodylate buffer for (EM) studies
  - Then, two samples measuring 1 - 2 mm is snap frozen in liquid nitrogen or in isopentane cooled on dry ice for (IF) studies
  - The remaining tissue is placed in formaldehyde for (LM).

معالجة العينة الكلوية:

- معظم الخزع الكلوية تؤخذ عن طريق الجلد باستخدام إبرة قاطعة أو بالفتح المباشر.
- يجب أن تقسم العينة إلى:
  - عينتين بقياس 1-2 ملم تؤخذان من كل نهاية[**] وتوضعان في محلول بارد: 2% غلوتارالدهيد في جملة دارئة من الفوسفات او الكاكوديلات للدراسة بالمجهر الالكتروني.
  - ثم تؤخذ عينتان بقياس 1-2 سم في صكة متجمدة من سائل نتروجيني أو في إيزوبنتان رطب على جليد جاف للدراسة بالمجهر المتاعي المتألق.
  - يوضع النسيج المتبقي في الفورم ألدهيد للدراسة بالمجهر الضوئي.

Processing of Renal Samples:

1) **Light microscopy**: sections stained with:

- ✓ Hematoxylin and eosin: doesn't define the basement membrane.
- ✓ Standard Special Stains:

معالجة العينات الكلوية:

1) **الفحص بالمجهر الضوئي**: تصبغ المقاطع بـ:

- ✓ صبغة الهيماتوكسيلين ايوزين: لا تحدد الغشاء القاعدي.
- ✓ صبغات خاصة معيارية:

---

[*] الأفات الناتجة عن المعالجة.

[**] من المحيط حيث تتوضع الكبيبات

- Periodic acid-Schiff (PAS) to define GBM pathology (red).
- Masson trichrome to demonstrate interstitial and glomerular scarring (blue-staining collagen). It's used to illustrate sclerosis and fibrosis of kidney.
- Jone's = Silver-Methenamine to define GBM pathology (Brown).
- Congo red for amyloid.

2) **Immunofluorescence** :to demonstrate deposits of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, Fibrinogen, kappa, lambda)and complement is required for adequate pathologic evaluation.

3) **Electron Microscopy**: is required for the diagnosis of some diseases, such as: thin basement membranene nephropathy, and may reveal a diagnosis that was unsuspected after light and immunofluorescence examination, such as Fabry disease or hereditary nephritis

Clinical Manifestations of Glomerular Diseases :

- The clinical manifestations of glomerular disease are clustered into the five major glomerular syndromes :

1. Nephrotic syndrome.
2. Nephritic syndrome.
3. Rapidly progressive glomerulonephritis.
4. Chronic renal failure.
5. Isolated urinary abnormalities.

- Glomerular injury determined by immune complex localization:

- Epithelial pattern: Non-inflammatory lesion, massive proteinuria (e.g. nephrotic syndrome).
- Endothelial pattern – Inflammation, exudation,

- صبغة حمض شيف الدوري لتحديد إمراضية الغشاء القاعدي الكبيبي (أحمر).
- صبغة ماسون ثلاثية الألوان (للنسيج الضام) لتوضيح التندب الخلالي والكبيبي (تلون أزرق للكولاجين). وتستخدم لتوضيح تليفات وتصلبات الكلية.
- صبغة جونز (الميثينامين-فضة): لتحديد إمراضية الغشاء القاعدي الكبيبي (بني).
- كونغو الأحمر للمادة النشوانية.

2) **التألق المناعي**: لتوضيح ترسبات الغلوبيولينات المناعية (IgG، IgA، IgM، فيبرينوجين، غابا، لمدا)* وتكون المتممة ضرورية للتقييم الإمراضي الكافي.

3) **الفحص بالمجهر الالكتروني**: ضروري لتشخيص بعض الأمراض (مثل: اعتلال الكلية ذو الغشاء القاعدي الرقيق) وقد يُظهر تشخيص غير متوقع بعد الفحص بالمجهر الضوئي و المناعي المتألق مثل مرض فابري أو التهاب الكلية الوراثي.

المظاهر السريرية للأمراض الكبيبية:

- تتجمع المظاهر السريرية للأمراض الكبيبية في خمسة متلازمات كبيبية رئيسية:

1. المتلازمة الكلائية.
2. متلازمة التهاب الكلية.
3. التهاب كبيبات الكلى المترقي السريع.
4. قصور كلوي مزمن.
5. تشوهات بولية منعزلة.

- تحدد الإصابة الكبيبية بتوضع المعقدات المناعية:

- النموذج الظهاري: آفة غير التهابية، بيلة بروتينية شديدة (كما في المتلازمة الكلائية).
- النموذج البطاني: التهاب ونضح وتكاثر وانخفاض سريع

* حيث نستخدم أضداد هذه الغلوبولينات.

proliferation, rapid decline in GFR.
Often associated with podocyte injury and nephrotic syndrome.

في معدل الرشح الكبيبي.
تترافق عادةً مع إصابة الخلايا الرجلاء و المتلازمة الكلائية.

- Mesangial pattern – Mesangial cell proliferation, hematuria, asymptomatic proteinuria.
  often associated with podocyte injury and nephrotic syndrome.

- النموذج المسراقي: تكاثر الخلايا المسراقية وبيلة دموية وبيلة بروتينية لا عرضية.
  تترافق عادةً مع إصابة الخلايا الرجلاء و المتلازمة الكلائية.

The nephrotic syndrome:

- is characterized by:
  - Massive proteinuria, with the daily loss of ≥ 3.5 g of protein (less in children).
  - Hypoalbuminemia, with plasma albumin levels < 3 gm/dL.
  - Generalized edema: due to decrease of Albumin.
  - Hyperlipidemia and lipiduria → (lipid in the urine).

المتلازمة الكلائية:

- تتميز بـ:
  - بيلة بروتينية شديدة: فقدان يومي للبروتين بمقدار 3.5 غرام أو أكثر(أقل عند الأطفال).
  - نقص البومين الدم: حيث يكون مستوى الألبومين في البلازما أقل من 3 غ/دل
  - وذمة معممة: بسبب انخفاض الألبومين.
  - فرط شحوم الدم وبيلة شحمية (شحوم في البول).

إن انخفاض الألبومين يحث الكبد على تعويضه فيقوم بتشكيل الألبومين والبروتينات الشحمية لترتفع نسبة الشحوم في الدم.

- The largest proportion of protein lost in the urine is albumin, but globulins are also excreted in some diseases.
- The ratio of low-to-high-molecular-weight proteins in the urine in various cases of nephrotic syndrome is a manifestation of the selectivity of proteinuria.
  - ✓ A highly selective proteinuria consists mostly of low-molecular-weight proteins (albumin, 70 kD; transferrin, 76 kD molecular weight)
  - ✓ A poorly selective proteinuria consists of higher molecular-weight globulins in addition to albumin. This condition is dangerous.

- يشكل الألبومين أكبر نسبة من البروتين المطروح في البول، كما تفقد أيضاًالغلوبيولينات في بعض الأمراض.
- نسبة البروتينات منخفضة إلى مرتفعة الوزن الجزيئي في البول في حالات متعددة من المتلازمة الكلائية عبارة عن مظهر لانتقائية البيلة البروتينية:
  - ✓ إن البيلة البروتينية عالية الانتقائية تتألف غالباً من بروتينات منخفضة الوزن الجزيئي (ألبومين 70 كيلودالتون، ترانسفرين 76 كيلو دالتون).
  - ✓ بينما البيلة البروتينية منخفضة الانتقائية تتألف من غلوبيولينات مرتفعة الوزن الجزيئي إضافة إلى الألبومين. وهذه الحالة خطرة.

Causes الأسباب			
Primary Glomerular Diseases:			**أمراض كبيبية أولية:**
	Children	Adults	
Membranous glomerulopathy	35%	5%	اعتلال الكبيبات الغشائي
Minimal-change disease	10%	65%	التهاب الكبيبات ذو التبدلات الصغرى
Focal segmental glomerulosclerosis	%30	10%	تصلب الكبيبات البؤري القطعي
Membranoproliferative glomerulonephritis	10%	10%	التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري
Focal, "pure mesangial,"," IgA nephropathy	15%	10%	اعتلال الكلية البؤري المسراقي الصرف، المناعي بـ IgA
Systemic Diseases			**أمراض جهازية**
Diabetes mellitus			الداء السكري
Amyloidosis			الداء النشواني
Systemic lupus erythematosus			ذئبة حمامية جهازية
Infections (malaria, syphilis, hepatitis B			إنتانات (الملاريا، الزهري، التهاب الكبد B
Malignancy (carcinoma, melanoma)			الخباثات (سرطانة، ميلانوما)
Miscellaneous (bee-sting allergy, hereditary nephritis)			متنوع (حساسية للسع النحل، التهاب الكلى الوراثي)
Approximate prevalence of primary disease = 95% of nephrotic syndrome in children , 60% in adults.			

- The mechanism of action of the marked **proteinuria** are unclear but:
- ➢ The ultrastructural changes suggest the loss of the fixed glomerular capillary polyanionic layer(s), which normally lead to the negative charge of the glomerular capillary wall, may allow albumin and other negatively charged proteins to seep through in increasing amounts.
- ➢ The current leading hypothesis is that minimal-change disease involves some immune dysfunction, eventually resulting in the

- إن آلية حدوث البيلة البروتينية الملحوظة غير واضحة ولكن:
- ➢ توحي التغيرات البنيوية المستدقة بفقدان الطبقة أو الطبقات الشعيرية الكبيبية الطبيعية المتعددة الشحنات التي تكسب جدار الشعيرات الكبيبية الشحنة السالبة في الحالة الطبيعية. وبفقدانها يسمح للألبومين والبروتينات الأخرى المشحونة سلبياً أن تتسرب من خلال الجدار بكميات متزايدة.
- ➢ والفرضية السائدة حالياً هي أن مرض التغيرات الصغرى يشمل خلل وظيفي مناعي يؤدي في النهاية إلى إحصاف (إنتاج معقدات من عناصر بسيطة) سيتوكين يعمل على

elaboration of a cytokine that damages visceral epithelial cells and amplify glomerular capillary permeability causes proteinuria.

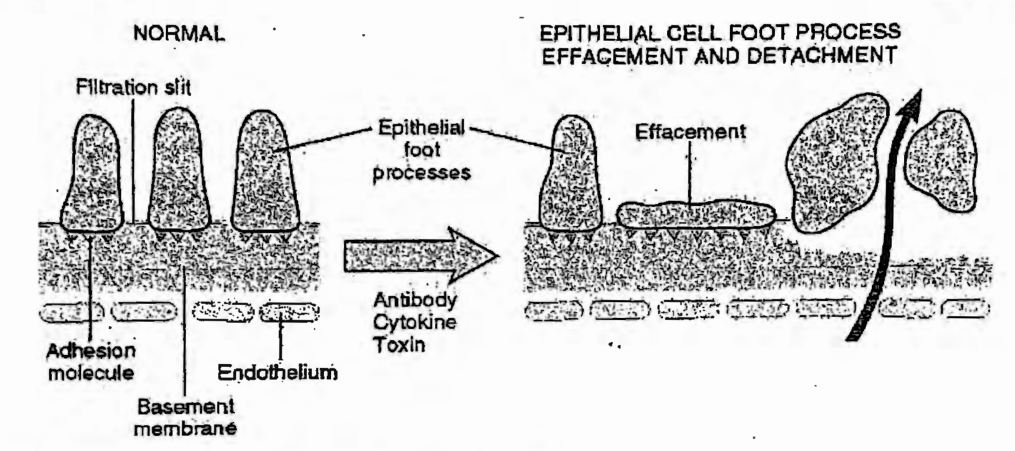
تخريب الخلايا الظهارية الحشوية ويزيد من نفوذية الشعيرات الكبيبية مسبباً بيلة بروتينية.

➤ Recently, mutations in several podocyte proteins, including nephrin and podocin localized to the slit diaphragm, cause marked proteinuria in the absence of an immune injury.

➤ مؤخراً، إن الطفرات التي تصيب العديد من بروتينات الخلايا الرجلاء بما فيها النفرين والبودوسين المتوضعة في غشاء الشقوق تسبب بيلة بروتينية واضحة حتى في غياب الإصابة المناعية.

- **Epithelial cell injury:**

- **إصابة الخلايا الظهارية:**



The postulated sequence is a consequence of antibodies specific to epithelial cell antigens, toxins, cytokines, or other factors causing injury; this results in foot process effacement and sometimes detachment of epithelial cells and protein leakage through defective GBM and filtration slits.

إن هذا التسلسل الافتراضي هو نتيجة الأضداد النوعية لمستضدات الخلايا الظهارية كالسموم والسيتوكينات أو أي عوامل أخرى تسبب إصابة؛ يؤدي هذا إلى امحاء الاستطالات القدمية وانفصال الخلايا الظهارية في بعض الأحيان وتسرب البروتين عبر الغشاء القاعدي الكبيبي المعيب وشقوق الترشيح.

☒ Acute nephritic syndrome:

- Is due to glomerular disease and is dominated by:
  - × The acute onset of usually grossly visible hematuria (red blood cells in urine).
  - × Hypertension (it's not found in nephrotic syndrome).
  - × Mild to moderate proteinuria.
- It is characteristic presentation of:
  - ✓ acute poststreptococcal GN.
  - ✓ crescentic GN.
  - ✓ It may occur in SLE.

☒ متلازمة التهاب الكلى الحاد:

- تحدث بسبب أمراض كبيبية و يغلب عليها:
  - × البداية الحادة لبيلة دموية غالباً، تكون مرئية عيانياً (كريات دم حمراء في البول).
  - × ارتفاع الضغط (لا نجده في المتلازمة الكلائية).
  - × بيلة بروتينية منخفضة إلى متوسطة.
- هي مظاهر مميزة لـ:
  - ✓ التهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للخمج بالعقديات.
  - ✓ التهاب كبيبات الكلى الهلالي.
  - ✓ يمكن أن تحدث في الذئبة الحمامية الجهازية.

- **Rapidly progressive glomerulonephritis:** is characterized as a nephritic syndrome with rapid decline (hours to days) in GFR.
- **Isolated urinary abnormalities:** Glomerular hematuria and/or subnephrotic proteinuria.
- **Chronic renal failure:** characterized by prolonged symptoms and signs of uremia, is the end result of all chronic renal parenchymal diseases.

- **التهاب كبيبات الكلى المترقي السريع:** يشبه متلازمة التهاب الكلى الحاد بانخفاض سريع (ساعات إلى أيام) في معدل الرشح الكبيبي.
- **شذوذات بولية منعزلة:** بيلة دموية كبيبية و/أو بيلة بروتينية تحت كلائية.
- **قصور كلوي مزمن:** يتميز بأعراض مطولة وعلامات يوريميا (فرط يوريا الدم)، وهو النتيجة النهائية لكل الأمراض الكلوية البرانشيمية المزمنة.

Classification of Primary Glomerulonephritis by Predominant Clinical Manifestations:

Glomerular lesions are subdivided into:

- Those associated with the nephrotic syndrome or persistent proteinuria.
- Those seen in acute nephritis or hematuria.

تصنيف التهاب كبيبات الكلى الأولي حسب المظاهر السريرية السائدة:

تقسم الآفات الكبيبية إلى:

- الآفات المترافقة مع متلازمة كلائية أو بيلة بروتينية مستمرة.
- آفات تشاهد في التهاب الكلية الحاد أو بيلة دموية.

	Nephrotic syndrome المتلازمة الكلائية	Nephritic syndrome متلازمة التهاب الكلى	
Minimal change disease	+++++	–	داء التبدلات الصغرى
Focal segmental glomerulosclerosis	++++	+	تصلب الكبيبات البؤري القطعي
Membranous glomerulonephritis	++++	+	التهاب كبيبات الكلى الغشائي
IgA nephropathy	+++	++	اعتلال الكلى المناعي بـIgA
Membranoproliferative GN	++	+++	التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري
Acute post-infectious GN	+	++++	التهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للخمج
Crescentic glomerulonephritis	+	++++	التهاب كبيبات الكلى الهلالي

قدّمتها لكم:

جود حلو

المحاضرة الثانية:

Primary Glomerulonephritis

التهاب كبيبات الكلى الأولي

First: Minimal-Change Disease (Lipoid Nephrosis):

- Minimal change glomerulopathy accounts for approximately 80% of all cases of the idiopathic nephrotic syndrome in childhood.
- The peak incidence is between 2 and 6 years of age.
- **Clinical Features:**
  - Massive proteinuria, there is commonly no hypertension or hematuria.
  - Renal function remains good.
  - The proteinuria usually is highly selective, most of the protein being albumin.
- **The mechanism of action of the marked proteinuria are unclear but:**
  - Loss of the fixed glomerular capillary polyanionic layer(s), which normally lead to the negative charge of the glomerular capillary wall, may allow albumin and other negatively charged proteins to seep through in increasing amounts.
  - Circulating serum factors, cytokines that amplify glomerular capillary permeability, may also be of importance.
  - Recently it has been found that the amount of nephrin in the podocytes is decreased and its distribution is altered in MCNS.
- **Light Microscopy:**
  - The glomerulus is normocellular, the capillary loops are patent, and the basement membrane is normal in thickness.
  - The cells of the proximal tubules are often laden with lipid and protein, reflecting tubular

أولاً: داء التبدلات الصغرى (الكلاء الشحمي):

- يشكل اعتلال كبيبات الكلى ذو التبدلات الصغرى 80% تقريباً من حالات المتلازمة الكلائية مجهولة السبب في مرحلة الطفولة.
- تكون ذروة حدوث هذا المرض بعمر 2-6 سنوات.
- **المظاهر السريرية:**
  - بيلة بروتينية شديدة ولا يوجد عادةً ارتفاع ضغط أو بيلة دموية.
  - تبقى الوظيفة الكلوية جيدة.
  - البيلة البروتينية عالية الانتقائية حيث يشكل الألبومين معظمها.
- **إن آلية عمل البيلة البروتينية الملحوظة غير واضحة، ولكن نلاحظ:**
  - فقدان طبقة أو طبقات الشعيرات الكبيبية الطبيعية متعددة الأنيونية (التي تكسب جدار الشعيرات الكبيبية الشحنة السلبية في الحالة الطبيعية) مما قد يسمح للألبومين والبروتينات الأخرى المشحونة سلباً أن تتسرب خلالها بكميات متزايدة.
  - العوامل المصلية الدورانية كالسيتوكينات التي تضخم نفوذية الشعيرات الكبيبية قد يكون لها أهمية أيضاً.
  - اكتشف مؤخراً أن كمية النفرين الموجود في الخلايا الرجلاء تنخفض وأن توزعها يتغير في التهاب الكبيبات ذو التبدلات الصغرى.
- **الفحص بالمجهر الضوئي:**
  - تكون الكبيبة طبيعية الخلايا، والعرى الشعيرية سالكة، والغشاء القاعدي طبيعي الثخانة.
  - تكون خلايا الأنبوب الملتوي الداني مكتنزة عادةً بالليبيدات والبروتين مما يدل على عود الامتصاص النبيبي للبروتينات

reabsorption of lipoproteins passing through diseased glomeruli (lipoid nephrosis).

الشحمية المارة بالكبيبات المصابة (كلاء شحمي).

A

- **Electron Microscopy:**

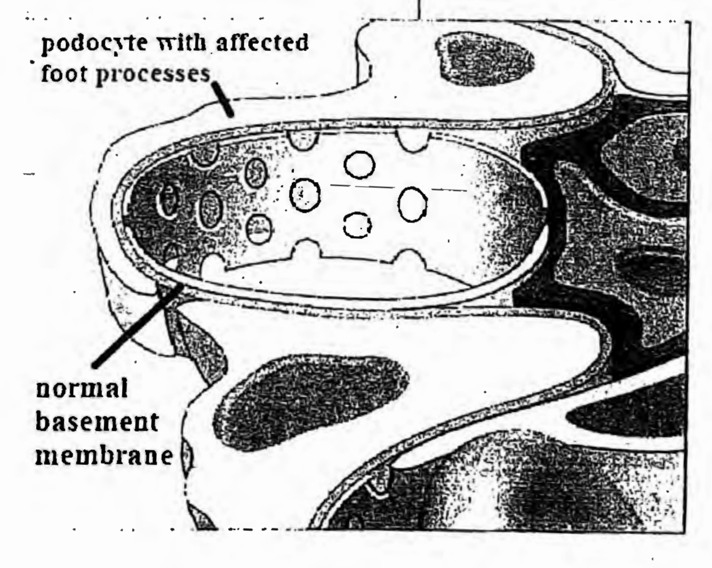
* The principal lesion is in the visceral epithelial cells, which show a uniform and diffuse effacement of foot processes.
* Foot process effacement is also present in other proteinuric states (e.g. membranous glomerulopathy, diabetic nephropathy).
* Epithelial cell injury: The postulated sequence is a consequence of antibodies specific to epithelial cell antigens, toxins, cytokines, or other factors causing injury.

  This results in foot process effacement and sometimes detachment of epithelial cells and protein leakage through defective GBM and filtration slits.

- **الفحص بالمجهر الالكتروني:***

* تكون الآفة الرئيسية في الخلايا الظهارية الحشوية (الرجلاء) التي تظهر امحاءات موحدة ومنتشرة للاستطالات (النواتئ) القدمية.
* تتواجد امحاءات الاستطالات القدمية أيضاً في حالات أخرى من البيلة البروتينية (مثل: التهاب كبيبات الكلى الغشائي واعتلال الكلية السكري).
* إصابة الخلايا الظهارية: إن هذا التسلسل الافتراضي هو نتيجة الأضداد النوعية لمستضدات الخلايا الظهارية أو السموم أو السيتوكينات أو أي عامل مسبب للآفة.

  يؤدي هذا إلى امحاء النواتئ القدمية وانفصال الخلايا الظهارية في بعض الأحيان وتسرب البروتين عبر الغشاء القاعدي الكبيبي المعيب وشقوق الترشيح.



* المشخص للآفة.

- **Immunofluorescence studies** show no Ig or complement deposits.
- **Prognosis :**

Most children (>90%) with minimal-change disease respond rapidly to corticosteroid therapy.

Second: Focal segmental glomerulosclerosis:

- 10% and 35% of cases of nephritic syndrome in children and adults respectively.
- This lesion is characterized by sclerosis of some, but not all, glomeruli (focal); and in the affected glomeruli, only a portion of the capillary tuft is involved (segmental).
- The lesions initially tend to involve the juxtamedullary glomeruli, although they subsequently become more generalized.
- The lesion can be missed if this population of glomeruli is not included in the biopsy.
- The **clinical signs** differ from those of minimal-change disease in the following respects:

1. There is a higher incidence of hematuria, reduced GFR, and hypertension.
2. Proteinuria is more often nonselective.
3. There is poor response to corticosteroid therapy.
4. There is progression to chronic kidney disease, with at least 50% developing end-stage renal disease within 10 years.

- **Focal segmental glomerulosclerosis may be:**

* Primary (idiopathic).
* Secondary to a number of etiologic agents:
  - ✓ Unilateral renal agenesis or Renal ablation.
  - ✓ Intravenous drug abuse (heroin-associated

- **الدراسات المناعية المتألقة:** تظهر عدم وجود ترسبات للمتممة أو للغلوبيولينات.
- **الإنذار :**

يستجيب معظم الأطفال (أكثر من 90%) المصابون بالتهاب الكبيبات ذو التبدلات الصغرى للعلاج بالستيروئيدات القشرية بشكل سريع.*

ثانياً: تصلب الكبيبات البؤري القطعي:

- يشكل 10% و35 % من حالات المتلازمة الكلائية عند الأطفال والبالغين بالترتيب.
- تتميز هذه الآفة بتصلب بعض (وليس كل) الكبيبات (بؤري) ،وفي الكبيبة المصابة نجد أن جزء من المجموعة الشعرية مصاب فقط (قطعي).
- تميل هذه الآفة في البداية إلى إصابة الكبيبات المجاورة للب إلا أنها تصبح بعد ذلك معممة أكثر.*
- قد نخطئ في تشخيص هذه الآفة إذا كانت الخزعة لا تحوي على مجموعة الكبيبات المصابة.
- تختلف **العلامات السريرية** عن تلك الملاحظة في التهاب الكبيبات ذو التبدلات الصغرى في الأمور التالية:

1. هناك نسبة إصابة أكبر بالبيلة الدموية وانخفاض معدل الرشح الكبيبي وارتفاع الضغط.
2. تكون البيلة البروتينية غالباً غير انتقائية.
3. الاستجابة للعلاج بالستيروئيدات القشرية منخفضة.
4. يتطور المرض إلى آفة كلوية مزمنة، فـ 50% من المرضى على الأقل يتطور لديهم داء كلوي بمرحلته النهائية خلال 10 سنوات.

- **قد يكون تصلب الكبيبات البؤري القطعي:**

* اولي(مجهول السبب).
* ثانوي نتيجة عدد من العوامل المسببة:
  - ✓ عدم تخلق كلوي وحيد الجانب أو الانفصال الكلوي.
  - ✓ المخدرات الوريدية (اعتلال الكلية بالهيروين).

* إن لم يستجب للعلاج فهناك خطأ في التشخيص والطفل مصاب غالباً بالتهاب الكبيبات المصلب البؤري القطعي.

* لذلك بالخزعة قد لاتصل الإبرة لهذه المنطقة فيشخص على انه التهاب الكبيبات ذو التبدلات الصغرى.

nephropathy)
- ✓ Sickle cell disease.
- ✓ Morbid obesity (with or without sleep apnea).
- ✓ Reflux nephropathy
- ✓ HIV nephropathy.

- The hyalinosis and sclerosis stem from entrapment of plasma proteins insudation in extremely hyperpermeable foci and increased extracellular matrix (ECM) deposition.

It is important to emphasize that the pattern of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) and hyalinosis is nonspecific and that this pattern is associated with a variety of diseases.

- **Light Microscopy:**

⊙ Segmental sclerosis usually affects a portion of the glomerular tuft at the the vascular pole or hilum, and often appearing to adhere to Bowman's capsule.

⊙ Tubular atrophy is also seen.

⊙ In the sclerotic segments:
- There is collapse of capillary loops.
- Increase in matrix.
- Segmental deposition of plasma proteins and lipid along the capillary wall (hyalinosis).



نلاحظ التهلين

- ✓ داء الخلية المنجلية.
- ✓ السمنة المرضية (مع أو بدون انقطاع النفس أثناء النوم).
- ✓ اعتلال الكلية الجزري.
- ✓ اعتلال الكلية بالإيدز.

- ينشأ التهلين والتصلب عن انحباس وتراكم بروتينات البلازما في بورعالية النفوذية وزيادة ترسب المطرق خارج الخلايا.

من المهم أن نعرف أن نماذج تصلب الكبيبات البؤري القطعي وكذلك التهلين غير نوعية حيث تترافق هذه النماذج مع العديد من الأمراض.

- **الفحص بالمجهر الضوئي:**

⊙ يصيب التصلب القطعي عادةً جزء من الشعيرات الكبيبية في القطب الوعائي* أو في سرة الكلية و يبدو عادةً ملتصقاً بمحفظة بومان.

⊙ كما نشاهد ضمور النبيبات.

⊙ نجد في القطع المتصلبة:
- انخماص العرى الشعيرية.
- زيادة المطرق.
- ترسب قطعي لبروتينات وشحوم البلازما على طول جدر الشعيرات (التهلين).



* قريب من الشريان الوارد.

- **Immunofluorescence Microscopy:**

IgM and C3 may be present in the sclerotic areas and/or in the mesangium.

- **Electron Microscopy:**

Both sclerotic and nonsclerotic areas show:

* diffuse effacement of foot processes, and there may also be focal detachment of the epithelial cells.
* Segmental sclerosis may also be seen.

Third: Membranous Glomerulonephritis:

- Is one of the two most common causes of idiopathic nephrotic syndrome in nondiabetic adults, particularly in the elderly, in most parts of the world. It is relatively rare in children.
- It is characterized by diffuse thickening of the glomerular capillary wall due to the accumulation of electron-dense, Ig-containing deposits along the subepithelial side of the basement membrane.

- **Etiology:**

* Idiopathic: In about 85%.
* Secondary: occur in association with a number of disorders or exposure to antigenic substances:
  - Drugs: (penicillamine, captopril, gold, non-steroidal anti-inflammatory drugs).
  - Underlying malignant tumors, particularly carcinomas of the lung, colon, and melanoma (present in 5 - 10% of adults with MG).
  - Infections: (chronic hepatitis B or C, syphilis, schistosomiasis, malaria...).
  - Autoimmune disorders: SLE, thyroiditis.

- **الفحص بالمجهر المناعي المتألق:**

قد نجد ترسبات لـ IgM و C3 * في المناطق المتصلبة و/ أو في مسراق الكبيبة.

- **الفحص بالمجهر الالكتروني:**

تظهر المناطق المتصلبة وغير المتصلبة ما يلي:

* امحاءات منتشرة للنواتئ القدمية* كما قد نجد انفصال بؤري للخلايا الظهارية.
* قد نشاهد أيضاً التصلب القطعي.

ثالثاً: التهاب كبيبات الكلية الغشائي:

- واحد من أشيع سببين للمتلازمة الكلائية مجهولة السبب عند البالغين غير السكريين (خاصةً الكهول) في معظم أنحاء العالم. ويكون نادراً نسبياً عند الأطفال.
- يتميز بسماكة منتشرة لجدار الشعيرات الكبيبية بسبب تراكم ترسبات كثيفة للالكترون محتوية على غلوبيولينات على طول الجانب تحت الظهاري للغشاء القاعدي.

- **المسببات:**

* مجهول السبب في 85% من الحالات.
* ثانوي: يحدث بالترافق مع عدد من الاضطرابات أو عند التعرض للمواد المستضدية:
  - الأدوية: (بنسلامين، كابتوبريل، أملاح الذهب، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية).
  - الأورام الخبيثة الدفينة: خاصةً سرطانات الرئة والكولون والميلانوما (تتواجد عند 5-10% من البالغين المصابين).
  - الإنتانات: (التهاب الكبد المزمن B أو C، الزهري، داء البلهارسيات، الملاريا..).
  - الاضطرابات المناعية الذاتية: الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب الدرق.

* كما نجدها في اعتلال الكبيبات السكري أما باقي الترسبات في باقي الآفات الكلوية فلـ IgG

* نجده في الآفات التي تتميز بالمتلازمة الكلائية.

Thought to be a chronic antigen-antibody mediated disease in which the antigens are planted within the subepithelial space of the glomerular capillary loops.

يعتقد أنه مرض مزمن متواسط مناعياً بمعقد (ضد-مستضد) حيث تكون المستضدات مزروعة في الفراغ تحت الظهارية للعرى الشعيرية الكبيبية.

- **Clinical Features:**

♠ Nephrotic syndrome or, in 15% of patients, with non-nephrotic proteinuria.

♠ The proteinuria is nonselective and usually does not respond well to corticosteroid therapy.

♠ Microscopic Hematuria and mild hypertension (in 15- 35% of cases).

- It is necessary in any patient to first rule out the secondary causes, since treatment of the underlying condition (malignant neoplasm, infection, or SLE) or discontinuance of the offending drug can reverse the injury.

- **المظاهر السريرية:**

♠ متلازمة كلائية أو يترافق المرض مع بيلة بروتينية غير كلائية عند 15% من المرضى.

♠ تكون البيلة البروتينية غير انتقائية ولا تستجيب عادةً للعلاج بالستيروئيدات القشرية بشكل جيد.

♠ بيلة دموية مجهرية وارتفاع ضغط خفيف (في 15-35% من الحالات).

- من الضروري أن نبدأ أولاً بتدبير الأسباب الثانوية للمرض عند كل مريض لأن معالجة الحالة الدفينة (تنشؤ ورمي، إنتان، الذئبة الحمامية الجهازية) أو إيقاف استخدام الدواء المسبب يمكن أن يعكس الإصابة.

- **Light and Electron microscopy:**

Four histopathologic stages of the disease:

1. stage I:

by light microscopy:

- The glomeruli appear normal.
- At this early stage, an incorrect diagnosis of minimal change disease is possible if the biopsy is studied only by LM.

With the EM, these cases show:

♠ Sparse irregular, dome-shaped immune complex deposits between the epithelial cell and the basement membrane.

♠ Foot processes over the deposits are obliterated.

2. Stage II:

- The capillary walls are thickened, and many subepithelial deposits are present separated by extensions of basement membrane.

- **الفحص بالمجهر الضوئي والالكتروني:**

هناك أربع مراحل نسيجية مرضية للمرض:

1. المرحلة الأولى:

بالفحص بالمجهر الضوئي:

- تظهر الكبيبات طبيعية.
- في هذه المرحلة المبكرة يكون التشخيص الخاطئ للمرض على أنه داء التبدلات الصغرى محتمل إذا درست العينة بالمجهر الضوئي فقط.

أما بالمجهر الالكتروني:

♠ تظهر ترسبات متناثرة غير منتظمة و بشكل قبب لمعقدات مناعية تتوضع بين الخلايا الظهارية و الغشاء القاعدي.

♠ كما تطمس النواتئ القدمية فوق الترسبات.

2. المرحلة الثانية:

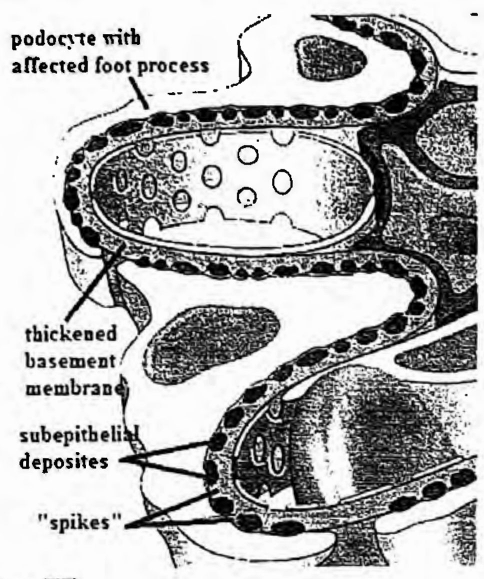
- تكون جدران الشعيرات الكبيبية متسمكة كما تظهر العديد من الترسبات تحت الظهارية تُفصَل بامتدادات من الغشاء القاعدي.

- The deposits do not stain with silver impregnation techniques, but the extensions of basement membrane do, thus creating the impression that the capillary loop is covered by Spikes.

- لا تصطبغ هذه الترسبات بتقنيات الإشراب بالفضة عكس امتدادات الغشاء القاعدي مما يخلق انطباعاً بكون العرى الشعيرية مغطاة بشوكات*.

- The epithelial foot processes are extensively obliterated throughout the loops (EM).

- تكون النواتئ القدمية الظهارية منطمرة في كامل العرى بشكل كبير (يظهر هذا بالفحص بالمجهر الالكتروني).





إن الشويكات (المصطبغة بالفضة) هي امتدادات من الغشاء القاعدي وليست ترسبات.

3. **Stage III:**

o The deposits are encircled by a newly formed basement membrane.

o Which shows moth-eaten appearance with silver stains.

o By EM, some deposits are still electron dense, while others have an electron-lucent appearance ("washed out" deposits).

3. **المرحلة الثالثة:**

o تحاط الترسبات بغشاء قاعدي جديد التشكل.

o يظهر الغشاء القاعدي بمظهر أقراص العث الماكول بصبغة الفضة.

o بالمجهر الالكتروني، تبقى بعض الترسبات كثيفة للالكترون بينما تملك ترسبات أخرى مظهر شفاف للالكترون (ترسبات باهتة)*.

4. **Stage IV:**

o Deposits gradually lose their electron density and the basement membrane becomes vacuolated, folded, and thickened.

o Severe tubular atrophy and vascular sclerosis can be prominent making the diagnosis difficult.

4. **المرحلة الرابعة:**

o تفقد الترسبات كثافتها للالكترون تدريجياً ويصبح الغشاء القاعدي متفجي (ذو فجوات) و مطوي وسميك.

o قد يبدو الضمور النبيبي الشديد والتصلب الوعائي واضحين مما يجعل التشخيص صعباً.

* استطالات يرسلها الغشاء القاعدي محاولاً الالتفاف على المعقدات المترسبة وإدخالها إلى داخل اللمعة الكبيبية.

* تخلص منها الجسم

- **Immunofluorescence:** Bright granular staining of the capillary loops with anti-IgG and C3
- Progression is associated with increasing sclerosis of glomeruli, rising serum creatinine reflecting renal insufficiency, and development of hypertension.
- Concurrent sclerosis of glomeruli in the renal biopsy at the time of diagnosis is a predictor of poor prognosis.

- أما **الفحص بمجهر التألق المناعي**: تظهر العرى الكبيبية بشكل حبيبي براق مع وجود anti-IgG وC3.
- يرتبط ترقي المرض بزيادة تصلب الكبيبات، وارتفاع الكرياتين المصلي الذي يعكس القصور الكلوي وتطور ارتفاع ضغط الدم.
- إن وجود تصلب الكبيبات في الخزعة الكلوية عند التشخيص ينبئ بالإنذار السيئ.

Fourth: (Poststreptococcal, Postinfectious) Acute Proliferative Glomerulonephritis:

رابعاً: التهاب كبيبات الكلى التكاثري الحاد (التالي للإنتان بالعقديات أو التالي للإنتان):

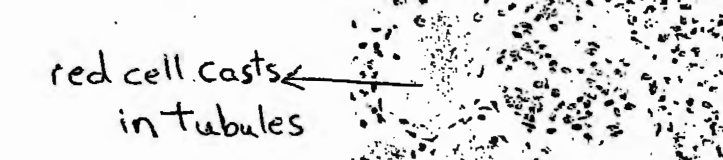
- Occurs most frequently in children 6 - 10 years, but adults of any age can also be affected.
- It usually appears 1-4 weeks after a streptococcal infection of the pharynx or skin.
- Only certain strains of group A β-hemolytic streptococci are nephritogenic, which can be identified by typing of M protein of the cell wall.
- ***Clinical Course:***
  - ♣ A young child abruptly develops malaise, fever, nausea, oliguria, and hematuria (smoky or cola-colored urine) 1-4 weeks after recovery from a sore throat.
  - ♣ The patients have red cell casts in the urine, mild proteinuria, periorbital edema, and mild to moderate hypertension.
  - ♣ In adults the onset is more likely to be atypical, such as the sudden appearance of hypertension or edema.
- **Important laboratory findings** include:
  - ↑ antistreptococcal antibody titers.
  - ↓ the serum concentration of C3
- **Light microscopic examination:**
  - ⊛ Marked hypercellularity due to an increase in mesangial and endothelial cells and infiltration by

- يحدث غالباً عند الأطفال بين 6-10 سنوات كما يمكن أن يصيب البالغين بأي عمر.
- يظهر عادة بعد أسبوع إلى 4 أسابيع من إنتان الحنجرة أو الجلد بالمكورات العقدية.
- إن ذريات معينة من العقديات (المجموعة A الحالة للدم بيتا) هي التي تحدث التهاب الكلية و يمكن أن تميز بتنميط البروتين M في جدار الخلية.
- **سير المرض السريري:**
  - ♣ يشكو الطفل فجأة من توعك وحمى و غثيان و قلة بول و بيلة دموية (بول بلون دخاني أو بلون الكولا) وذلك بعد أسبوع إلى 4 أسابيع من الشفاء من التهاب الحلق.
  - ♣ كما أن بول المرضى يحوي أسطوانات كريات حمراء، إضافة إلى بيلة بروتينية خفيفة، ووذمة محيطة بالحجاج وارتفاع ضغط خفيف إلى معتدل.
  - ♣ أما عند البالغين فيرجح أن تكون البداية غير نموذجية كالظهور المفاجئ لارتفاع ضغط الدم أو الوذمات.
- **الموجودات المخبرية الضرورية** هي:
  - ↑ ارتفاع عيار أضداد مستضدات العقديات.
  - ↓ انخفاض التركيز المصلي لـ C3.
- يظهر **الفحص بالمجهر الضوئي:**
  - ⊛ فرط خلوية واضحة بسبب زيادة الخلايا البطانية والمسراقية والارتشاح بالخلايا الالتهابية.

inflammatory cells.

- Swelling of endothelial cells, obliteration the capillary lumens.
- The tubules often contain red cell casts.

- انتباج الخلايا البطانية وانسداد اللمعات الشعيرية.
- كما تحوي النبيبات غالباً على أسطوانات الكريات الحمراء.



- **Immunofluorescence microscopy**, there are focal and sparse granular deposits in the mesangium and along the GBM.
- **Electron microscopic:**

There are discrete, amorphous, electron-dense deposits on the epithelial side of the membrane, often having the appearance of "humps"

- **Prognosis:**
  - ☺ More than 95% of affected children eventually recover totally with conservative therapy aimed at maintaining sodium and water balance.
  - ☺ The prognosis in adults is more variable and is the subject of controversy, but it appears to be good.

- **الفحص بمجهر التألق المناعي:***

ترسبات حبيبية بؤرية ومتناثرة في مسراق الكبيبة وعلى طول الغشاء القاعدي الكبيبي.

- **الفحص بالمجهر الالكتروني:**

ترسبات منعزلة عديمة الشكل كثيفة للالكترون تتوضع على الجانب الظهاري للغشاء وتكون غالباً بمظهر الحدبة (حبيبات).

- **الإنذار:**
  - ☺ أكثر من 95% من الأطفال المصابين يشفون في النهاية بشكل كامل بالمعالجة المحافظة التي تنظم توازن الماء والصوديوم في الجسم.
  - ☺ يكون الإنذار عند البالغ أكثر تنوعاً ولايزال محل خلاف لكن يبدو أنه إنذار جيد.

Fifth: Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN):

- MPGN is characterized histologically by alterations in the glomerular basement membrane, proliferation of glomerular cells.
- Because the proliferation is predominantly in the mesangium but also may involve the capillary loops, a frequently used synonym is mesangiocapillary glomerulonephritis.
- Primary MPGN is divided into two major types

خامساً: التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري:

- يتميز هذا المرض نسيجياً بتبدلات في الغشاء القاعدي الكبيبي، وتكاثر الخلايا الكبيبية.
- ولأن هذا التكاثر يشمل غالباً مسراق الكبيبة وقد يشمل أيضاً العرى الشعيرية فقد أطلق على المرض مرادف آخر: التهاب كبيبات الكلى المسراقي الشعيري.
- يقسم التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري الأولي

* المهم أن نعرف أنه غير نوعي.

on the basis of distinct ultrastructural, immunofluorescent, and pathologic findings:

- Type I MPGN (the great majority of cases): the deposits are subendothelial.
- Type II MPGN: the deposits are extremely dense and lie within the basement membrane (dense-deposit disease).
- Recently, Type III MPGN :(is the least common form of MPGN) Prominent mesangial, subendothelial, and subepithelial immune deposits.

إلى نوعين أساسيين اعتماداً على موجودات مرضية وفوق بنيوية ومناعية متالقة مميزة:

- النوع الأول: (يشكل القسم الأكبر من الحالات): تكون الترسبات فيه تحت بطانية.
- النوع الثاني: تكون الترسبات كثيفة إلى حد كبير ومتوضعة ضمن الغشاء القاعدي(داء الترسبات الكثيفة).
- النوع الثالث (اكتشف حديثاً): الأقل شيوعاً، نجد فيه ترسبات مناعية بارزة مسراقية وتحت بطانية وتحت ظهارية.

- **Clinical Features:**

Most patients present in adolescence or as young adults with nephrotic syndrome and a nephritic component manifested by hematuria or, more insidiously, as mild proteinuria.

- المظاهر السريرية:

يظهر عند معظم المرضى في سن المراهقة أو الكهولة المبكرة متلازمة كلائية ومكونات كلوية تظهر كبيلة دموية أو بيلة بروتينية خفيفة تتطور بشكل بطيء ولكن موذي.

- **Pathogenesis:**

1. In type I MPGN:

- There is evidence of immune complexes in the glomerulus and activation of both classical and alternative complement pathways.
- The antigens involved in idiopathic MPGN are unknown.
- In many cases they are believed to be proteins derived from infectious agents such as hepatitis C &B viruses, which presumably behave either as "planted" antigens after first binding to or are contained in preformed immune complexes deposited from the circulation.

2. Type II MPGN (dense-deposit disease):

- Most patients with have abnormalities that suggest activation of the alternative complement pathway.
- The reaction depends on the initial interaction of C3 with such substances as bacterial polysaccharides, endotoxin, and aggregates of

- الآلية المرضية:

1. في النوع الأول:

- يوجد دليل على وجود المعقدات المناعية في الكبيبة وتفعيل المتممة بسبيليها الأساسي والبديل.
- تكون المستضدات الموجودة في الحالات مجهولة السبب غير معروفة.
- في العديد من الحالات يعتقد أن هذه المستضدات عبارة عن بروتينات مشتقة من عوامل إنتانية كفيروسات التهاب الكبد B وC، ويفترض أن تتصرف هذه البروتينات إما على أنها مستضدات مزروعة بعد أن ترتبط أولاً أو أن تكون ضمن المعقدات المناعية المترسبة من الدوران.

2. مرضى النوع الثاني (داء الترسبات الكثيفة):

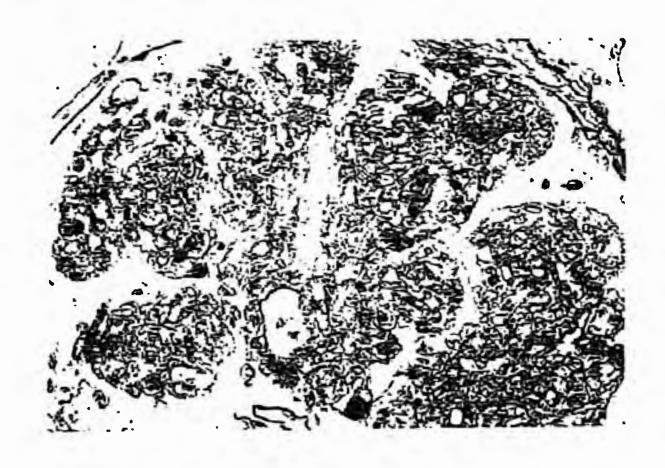
- نجد عند معظمهم شذوذات تشير إلى تفعيل السبيل البديل للمتممة.
- حيث يعتمد التفاعل على التأثير الأولي لـ C3 مع مواد كعديدات السكريدات البكتيرية والذيفان الداخلي وتكدس الـ IgA مع وجود العوامل B وD.

IgA in the presence of factors B and D.

- **By light microscopy:**

Both types of MPGN are similar.

1) The glomeruli are large & hypercellular.
2) They have a "lobular" appearance due to the proliferating mesangial cells and increased mesangial matrix.
3) The GBM is thickened.
4) The glomerular capillary wall often shows a "double-contour" or "tram-track" appearance, also commonly referred to as splitting.
   It is due to interposition of the mesangial cells and matrix throughout the subendothelial zone. with creation of a new inner GBM-like material, which gives rise to the double or the "reduplicated" GBM.
5) Crescents are present in many cases.



- Types I and II MPGN differ in their ultrastructural and immunofluorescent features .

Type I MPGN is characterized by:

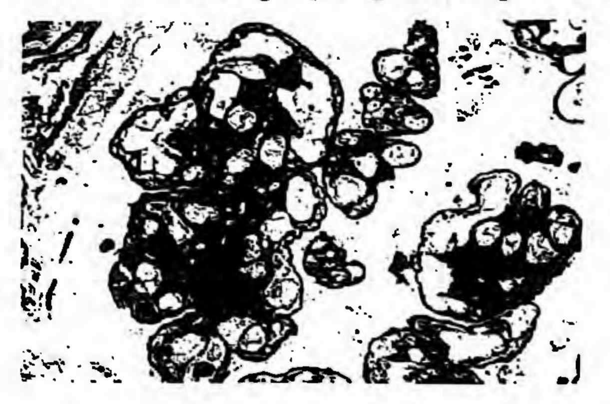
✓ The presence of discrete subendothelial electron-dense deposits.

✓ By immunofluorescence, C3, IgG and early complement components (C1q and C4) are deposited in a granular pattern.

- **الفحص بالمجهر الضوئي:**

كلا النوعين متشابهان.

1) تكون الكبيبات كبيرة ومفرطة الخلوية.
2) كما تكون بمظهر فصيصي بسبب تكاثر الخلايا المسراقية وزيادة المطرق في مسراق الكبيبة.
3) الغشاء القاعدي الكبيبي سميك.
4) كما يظهر جدار الشعيرات الكبيبية بمظهر الخط الدرزي المضاعف أو بشكل علامة سكة القطار ويشار إليه أيضاً بانشطار الغشاء القاعدي.
   وذلك بسبب التوضع البيني للخلايا المسراقية والمطرق في المنطقة تحت البطانية مع تشكل مادة داخلية جديدة شبيهة بالغشاء القاعدي فيظهر الغشاء القاعدي مضاعفاً.
5) كما تتواجد الأهلة في العديد من الحالات.



لاحظ الغشاء القاعدي الذي يظهر بمظهر الخط الدرزي المضاعف أو بشكل علامة سكة القطار

- يختلف النمط الأول والثاني عن بعضهما بالمظاهر فوق البنيوية والمناعية التالقة:

حيث يتميز النموذج الأول بـ:

✓ وجود ترسبات منعزلة تحت بطانية كثيفة للالكترون.

✓ بالفحص المناعي المتالق نجد: ترسب الـ C3 وIgG ومكونات المتممة المبكرة (C1q و C4) في مقطع الكبيبة.

Type II MPGN (Dense-Deposit Disease):

- ⁎ The basement membrane is transformed into an irregular, ribbon-like, due to the deposition of dense electron dense deposits within lamina densa.
- ⁎ C3 is present in irregular linear pattern in the BM.
- ⁎ IgG and (C1q and C4) are usually absent.

- **Prognosis:**

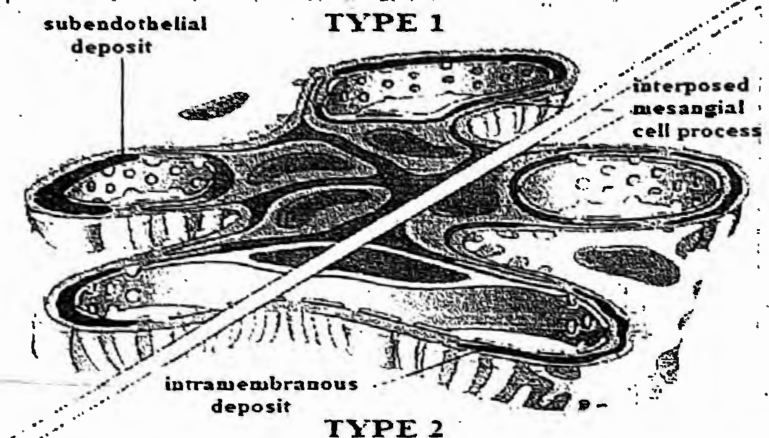
The disease follows a slowly progressive but unremitting course; Some patients develop numerous crescents. About 50% develop chronic renal failure within 10 years.

النموذج الثاني (داء الترسبات الكثيفة):

- ⁎ يتحول الغشاء القاعدي إلى بنية غير منتظمة تشبه الشريط وذلك بسبب ترسبات كثيفة لمواد كثيفة للالكترون في الصفيحة الكثيفة للغشاء القاعدي.
- ⁎ وجود الـ C3 في البور الخطية غير المنتظمة في الغشاء القاعدي.
- ⁎ غياب الـ IgG و (C1q and C4) عادةً.

- **الإنذار**[⁎]:

يكون المرض بطيء الترقي لكنه متواصل غير منقطع، و يتطور لدى بعض المرضى العديد من الأهلة .
يتطور لدى حوالي 50% من الحالات قصور كلوي مزمن خلال 10 سنوات.



Sixth: Rapidly Progressive (crescentic) glomerulonephritis:

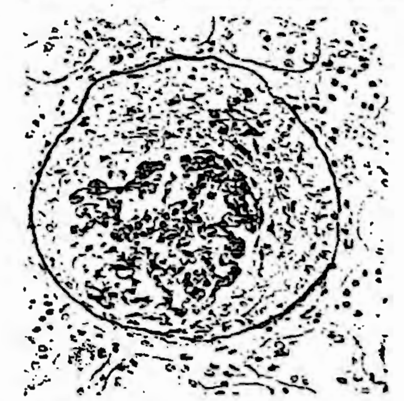
- Is a syndrome associated with severe glomerular injury and does not denote a specific etiologic form of glomerulonephritis.
- It is characterized clinically by rapid and progressive loss of renal function associated with severe oliguria and signs of nephritic syndrome (hematuria with red blood cell casts in the urine, variable hypertension and edema).
- If untreated, death from renal failure occurs within weeks to months.

سادساً: التهاب كبيبات الكلى (الهلالي) المترقي السريع:

- متلازمة تترافق بإصابة كبيبية شديدة، ولا تشير إلى آلية سببية معينة لالتهاب كبيبات الكلى.
- تتميز سريرياً بفقدان سريع ومترقي للوظيفة الكلوية مترافقةً مع قلة التبول الشديدة وعلامات متلازمة التهاب الكلية (بيلة دموية مع أسطوانات كريات دم حمراء في البول وارتفاع ضغط متغير ووذمات).
- وإذا لم يعالج فإنه يسبب الموت بسبب القصور الكلوي خلال أسابيع إلى أشهر.

⁎ يكون النوع الثاني أسوأ إنذاراً.

- The most common **histologic picture** is the presence of crescents in most of the glomeruli (crescentic glomerulonephritis):
  - Crescent formation results from disruption of the glomerular capillaries which allows leukocytes, fibrin and plasma proteins, to enter Bowman's space where they induce epithelial cell proliferation forming cellular crescents.
  - The crescents eventually obliterate Bowman space and compress the glomerular tuft.
- The glomeruli may show focal necrosis.



- إن **المظهر النسيجي** الأكثر شيوعاً هو وجود الأهلة في معظم الكبيبات (التهاب كبيبات الكلى الهلالي):
  - تنشأ الأهلة من تمزق الشعيرات الكبيبية مما يسمح للكريات البيضاء والفيبرين وبروتينات البلازما بالدخول إلى مسافة بومان حيث تقوم بتحريض الخلايا الظهارية على التكاثر مشكلةً الأهلة الخلوية.
  - تقوم الأهلة في النهاية بسد مسافة بومان وتضغط على اللمة الكبيبية.
- قد تبدي الكبيبات تنخراً بؤرياً.



Silver-stained

- **Pathogenesis**:

RPGN may be caused by a number of different diseases, some restricted to the kidney and others systemic:

- *Type I:* Mediated By Anti-Glomerular Basement Membrane(Goodpasture syndrome).
- *Type II:* Immune-complex mediated.
- *Type III:* Pauci-immune.

- **الآلية المرضية**:*

قد يحدث التهاب كبيبات الكلى المترقي السريع بسبب العديد من الأمراض المختلفة بعضها متعلق بالكلية وأخرى جهازية:

- *النموذج الأول:* بتواسط أضداد لمستضدات في الغشاء القاعدي الكبيبي (متلازمة غودباستر).
- *النموذج الثاني:* بتواسط معقدات مناعية.
- *النموذج الثالث:* قليل المناعة.

- **Electron microscopy:**

May show distinct ruptures of capillary wall with ± immune deposits (type II).

- **الفحص بالمجهر الالكتروني:**

قد يظهر تمزقات متميزة لجدار الشعيرات مع أو بدون وجود الترسبات المناعية (النموذج الثاني).

- **Prognosis:**

depends on the number of crescents present in the biopsy; a more diffuse crescentic process predicts a worse prognosis

- **الإنذار:**

يعتمد على عدد الأهلة في الخزعة، فزيادة الأهلة المنتشرة تنبئ بإنذار أسوأ.

* غير مطلوب.

Seventh: Isolated Urinary Abnormalities:

IgA nephropathy (Berger Disease):

- This form is characterized by the presence of prominent IgA deposits in the mesangial regions, detected by immunofluorescence microscopy.
- Is a frequent cause of recurrent gross or microscopic hematuria and is probably the most common type of glomerulonephritis worldwide.
- It can occur at any age but it is more common in the second and third decades.
- Uncommon in children under the age of 10.
- Males are affected 2 to 6 times more often than females.
- Whereas IgA nephropathy is typically an isolated renal disease, similar IgA deposits are present in a systemic disorder of children, Henoch-Schönlein purpura which has many overlapping features with IgA nephropathy.
- Secondary IgA nephropathy occurs in patients with liver and intestinal diseases.
- **Pathogenesis:**

↳ IgA, the main Ig in mucosal secretions, is present in plasma at low concentrations, mostly in monomeric form, the polymeric forms being catabolized in the liver.

↳ In patients with IgA nephropathy, plasma polymeric IgA is increased, and circulating IgA-containing immune complexes are present in some patients.

↳ It may be related to a genetic or acquired abnormality of immune regulation leading to increased IgA synthesis in response to respiratory or gastrointestinal exposure to environmental agents (viruses, bacteria, food proteins).

سابعاً: تشوهات بولية منعزلة:

اعتلال الكلية بالـ IgA (داء برغر):

- يتميز هذا النوع بوجود ترسبات واضحة لـ IgA في مناطق مسراق الكبيبة ترى بمجهر التألق المناعي.
- ويعد هذا المرض سبب شائع للبيلة الدموية الناكسة العيانية أو المجهرية كما أنه على الأغلب النوع الأكثر شيوعاً لالتهاب كبيبات الكلى في العالم.
- يمكن أن يحدث في أي عمر لكنه غالباً ما يصيب الأشخاص في العقدين الثاني والثالث.
- غير شائع عند الأطفال تحت سن العاشرة.
- يصاب الذكور أكثر من الإناث بمعدل 2 إلى 6 أضعاف.
- رغم أن اعتلال الكلى بالـ IgA يعتبر نموذجياً مرض كلوي منعزل إلا أنه نجد ترسبات لـ IgA في اضطرابات جهازية عند الأطفال مثل فرفرية هينوخ شونلاين التي لها العديد من المظاهر المتداخلة مع اعتلال الكلية بالـ IgA.
- أما اعتلال الكلية الثانوي بالـ IgA فيحدث عند المرضى بالأمراض الكبدية والمعوية.
- **الآلية المرضية:**

↳ يكون الـ IgA (الغلوبولين الأساسي في المفرزات المخاطية) بتراكيز منخفضة في البلازما غالباً في الشكل الموحودي (مونومر)* أما الأشكال البوليمرية فتقوّض في الكبد.

↳ يكون الـ IgA البلازمي البوليمري متزايد، كما نجد عند بعض المرضى معقدات مناعية للـ IgA الدورانية.

↳ قد يكون ذلك عائداً إلى شذوذات وراثية أو مكتسبة للتنظيم المناعي مسبباً زيادة تصنع الـ IgA بعد التعرض لعوامل بيئية عن طريق الجهاز التنفسي أو الهضمي (فيروسات، جراثيم، بروتينات غذائية).

* هو جزيء صغير يمكن أن يرتبط كيميائياً بالمواحيد الأخرى لعمل بوليمر.

- IgA-containing immune complexes are then trapped in the mesangium, where they activate the alternative complement pathway and initiate glomerular injury.

- **IgA nephropathy occurs with increased frequency:**

⊙ In individuals with gluten enteropathy (celiac disease).

⊙ In liver disease, in which there is defective hepatobiliary clearance of IgA complexes (secondary IgA nephropathy).

⊙ In patient with dermatitis herpetiformis .

- **Clinical Features:**

* Patients have a history of recurrent episodes of macroscopic hematuria which, in one third of the cases, occurred a few days after a respiratory infection; so-called synpharyngitic hematuria.

* The hematuria typically lasts for several days and then subsides, only to return every few months. The subsequent course is highly variable.

* 5-10% develop a typical acute nephritic syndrome.

* Henoch-Schonlein purpura is the systemic form of the disease process causing IgA nephropathy, and occurs more frequently in children than adults. Patients with Henoch-Schonlein purpura manifest skin, joint, and intestinal involvement.

- [illegible]:

* Slow progression to chronic renal failure occurs in 15% to 40% of cases over a period of 20 years.

* The extent of glomerulosclerosis on biopsy are clues to an increased risk of progression.

- [illegible]:

o Increase in mesangial matrix and mesangial hypercellularity (>3 cells) in IgA nephropathy.

o Healing of the focal proliferative lesion may lead

- حيث تحتجز المعقدات المناعية المحتوية على الـ IgA في مسراق الكبيبة وهناك تقوم بتفعيل الطريق البديل للمتممة لتبدأ الآفة الكلوية.

- **يزداد حدوث اعتلال الكلية بالـ IgA:**

⊙ عند الأفراد المصابين بالاعتلال المعوي بالغلوتين (الداء الزلاقي).

⊙ في أمراض الكبد التي يحدث فيها تصفية كبدية صفراوية معيبة لمعقدات الـ IgA (اعتلال الكلية الثانوي بالـ IgA).

⊙ عند المصابين بالتهاب الجلد حلئي الشكل.

- **المظاهر السريرية:**

* يكون لدى المرضى قصة نوبات متكررة من بيلة دموية عيانية تحدث (في ثلث الحالات) بعد الإنتان التنفسي بعدة أيام لذلك تدعى بالبيلة الدموية البلعومية المدمجة.

* تستمر هذه البيلة الدموية بشكل نموذجي لعدة أيام وبعدها تختفي لتتكرر خلال عدة أشهر، هذه العودة اللاحقة متغيرة بشكل كبير.

* يتطور لدى 5- 10 ٪ من المرضى متلازمة التهاب الكلية الحاد النموذجية.

* إن فرفرية هينوخ شونلاين هي الشكل الجهازي للمرض المسبب لاعتلال الكلية بالـ IgA وتحدث عند الأطفال أكثر من البالغين؛ نجد لدى مرضى فرفرية هينوخ شونلاين تظاهرات جلدية ومفصلية ومعوية.

- **الإنذار:**

* يحدث تطور بطيء للمرض إلى قصور كلوي مزمن عند 15-40٪ من الحالات على مدى 20 سنة.

* إن امتداد تصلب الكبيبات في الخزعة هو علامة على تزايد خطر ترقي المرض.

- **الفحص بالمظاهر المجهرية:**

o زيادة المطرق المسراقي وفرط الخلوية المسراقية (أكثر من 3 خلايا مسراقية).

o إن علاج الآفة التكاثرية البؤرية قد يؤدي إلى تصلب

to secondary focal segmental sclerosis.

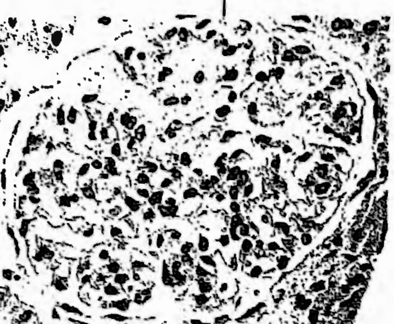
قطعي بؤري ثانوي.

- **Electron microscopy:**

Confirms the presence of electron dense deposits in the mesangium.

- **الفحص بالمجهر الالكتروني:**

يؤكد وجود ترسبات كثيفة للالكترون في مسراق الكبيبة.



- **Immunofluorescence microscopy:**

Deposition of IgA, principally in mesangial regions.

- **الفحص بمجهر التألق المناعي:**

نجد ترسبات لـ IgA بشكل أساسي في مناطق مسراق الكبيبة.

Eighth: Chronic Glomerulonephritis:

The thickness of the arrows reflects the approximate proportion of patients in each group who progress to chronic GN:

ثامناً: التهاب كبيبات الكلى المزمن:

إن سماكة الأسهم تعكس تناسب تقريبي لمرضى كل مجموعة الذين يتطور لديهم التهاب كبيبات الكلى المزمن:

- Poststreptococcal (1% to 2%)
- Rapidly progressive (crescentic) (90%)
- Membranous (30% to 50%)
- Focal segmental glomerulosclerosis (50% to 80%)
- Membranoproliferative GN (50%)
- IgA nephropathy (IgAn, 30% to 50%).

- التهاب كبيبات الكلى التالي للإنتان بالعقديات (1-2%).
- التهاب كبيبات الكلى السريع المترقي(الهلالي) (90%).
- التهاب كبيبات الكلى الغشائي (30-50%).
- تصلب الكبيبات البؤري القطعي (50-80%).
- التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري (50%).
- اعتلال الكلية بالـ IgA (30-50%).

- **Morphology:**

Glomeruli may still show evidence of the primary disease.

1. There eventually ensues obliteration of glomeruli,

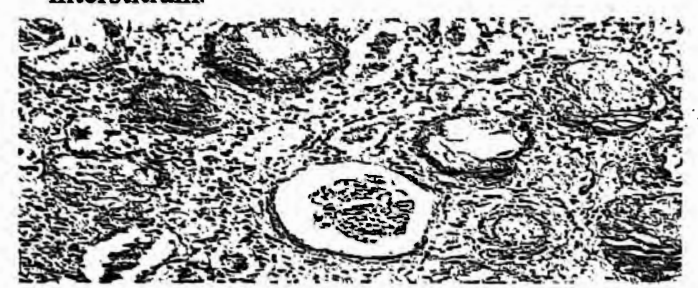
- **المظاهر الشكلية:**

قد تبقى بعض مظاهر المرض الأولي في الكبيبات.

1. يحدث في النهاية انسداد للكبيبات محولاً اياهم إلى كتل

transforming them into acellular eosinophilic masses.

2. Arterial and arteriolar sclerosis.
3. Marked atrophy of associated tubules.
4. Irregular interstitial fibrosis.
5. Mononuclear leukocytic infiltration of the interstitium.



- **Prognosis:**

Chronic glomerulonephritis develops insidiously and slowly progresses to renal insufficiency or death from uremia during a span of years or possibly decades.

Glomerulonephritis Secondary to Systemic Diseases

First: Diabetic Nephropathy:

- Major cause of end-stage renal failure in the United States.
- Approximately one-third of patients entering dialysis programs have lost renal function as a result of diabetes.
- Patients with diabetes mellitus rarely develop clinically detectable glomerular injury before 10 years.
- the most common lesions involve the glomeruli and are associated clinically with three glomerular syndromes:
  - ➢ Non-nephrotic proteinuria.
  - ➢ Nephrotic syndrome.
  - ➢ Chronic renal failure.

لا خلوية حمضية.

2. تصلب للشرينات والشرايين.
3. ضمور واضح للنبيبات المصابة.
4. تليف خلالي غير منتظم.
5. ارتشاح النسيج الخلالي بوحيدات النوى.

صبغة ماسون ثلاثية الألوان (تلون الكولاجين بالأزرق)
الكبيبات تلونت بالأزرق بسبب التليف والتندب الذي أصابها.

- **الإنذار:**

يتطور التهاب الكبيبات المزمن بشكل بطيء ومؤذي إلى قصور كلوي أو موت بسبب اليوريميا على مدى سنوات أو حتى عقود.

التهاب الكبيبات الثانوي بسبب أمراض جهازية

أولاً: اعتلال الكلية السكري:

- يعتبر سبب رئيسي لقصور الكلية النهائي في الولايات المتحدة الأمريكية.
- حوالي ثلث المرضى الخاضعين للديال قد فقدوا الوظيفة الكلوية كنتيجة لداء السكري.
- نادراً ما يتطور لدى مرضى السكري آفة كبيبية مكتشفة سريرياً قبل 10 سنوات.
- تعد الآفة الأكثر شيوعاً التي تصيب الكبيبات وتترافق سريرياً بثلاث متلازمات كبيبية:
  - ➢ بيلة بروتينية لا كلائية.
  - ➢ متلازمة كلائية.
  - ➢ قصور كلوي مزمن.

- The **morphologic changes** in the glomeruli include:

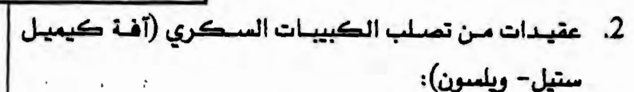
- تتضمن **التغيرات الشكلية** في الكبيبات ما يلي:



1. Diffuse mesangial sclerosis and thickening of the capillary walls.

1. تصلب مسراقي منتشر وسماكة جدر الشعيرات.

2. Nodule of diabetic glomerulosclerosis (kimmilstiel-wilson lesion):
Acellular nodules, located in the intercapillary regions, have a laminated appearance.
These nodules are the result of an increase in the synthesis, as well as a decrease in the degradation, of the mesangial matrix.



2. عقيدات من تصلب الكبيبات السكري (آفة كيميل ستيل- ويلسون):
عقيدات لا خلوية تتوضع في المناطق بين الشعيرات وتأخذ المظهر الصفائحي.
تنتج هذه العقيدات عن زيادة في تركيب مطرق المسراق ونقصان تدركه.

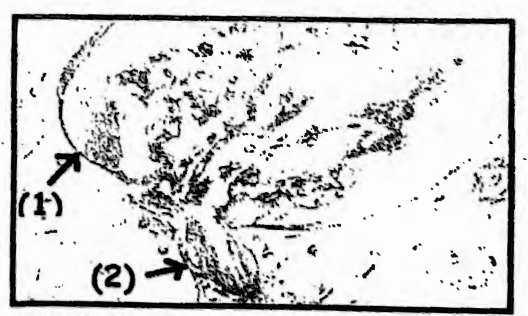


3. The insudative lesions (Hyalinosis Lesions):
Common locations for these lesions are:
- In a subendothelial location (fibrin caps)
- Within the basement membrane of bowman's capsule (capsular drops).
- In the arterioles causing (hyalinizing arteriolar sclerosis)

3. **آفات نزاكمية** (آفات التنكس الهياليني):
المناطق الشائعة لتوضع هذه الآفات هي:
- في المنطقة تحت البطانية (قلنسوة فبرينية).
- في الغشاء القاعدي لمحفظة بومان (قطرات محفظية).
- في الشرينات مسببةً (تصلب الشرينات الهيلايني).



fibrin cap in a glomerulus



[1] قطرات محفظية ... [2] لصلب الشرينات الهيلايني.

- **Ultrastructurally:**

Masses of finely granular, electron-dense material, often containing lipid droplets.

- **Diabetes also increases susceptibility to the development of :**
  1. Pyelonephritis and particularly papillary necrosis.
  2. thickening of the tubular basement membrane and tubular atrophy.
  3. Interstitial scarring.

Second : Hereditary nephritis:

Alport's syndrome:

- Hereditary nephritis refers to a group of heterogeneous familial renal diseases associated primarily with glomerular injury.

☑ **The disease is inherited as an X-linked** trait in approximately 85% of cases.

In this form, Males express the full syndrome, and females are carriers in whom manifestations of disease are typically limited to hematuria.

☑ **Autosomal recessive and autosomal dominant** pedigrees also exist, in which males and females are equally susceptible to the full syndrome.

- The disease manifestations are to mutation of (COL4A5) in the classic X-linked form and (COL4A3) or (COL4A4) chain of type IV collagen in the autosomal forms.
- In all cases, the result is defective assembly of type IV collagen, which is crucial for function of the GBM, the lens of the eye, and the cochlea.

- **فحص البنى الفوقية [التي تظهر بالفحص بالمجهر الالكتروني]:**

نجد كتل من المواد الحبيبية بشكل طفيف الكثيفة للالكترون تحوي غالباً على قطيرات شحمية.

- **كما يزيد الداء السكري الاستعداد لتطور:**

1. التهاب الحويضة والكلية، خاصةً التنخر الحليمي.
2. سماكة الغشاء القاعدي النبيبي وضمور النبيبات.
3. ندبات خلالية.

ثانياً: التهاب الكلى الوراثي:

متلازمة ألبورت:

- يقصد به مجموعة من الأمراض الكلوية العائلية المتغايرة التي تترافق بدئياً مع الإصابة الكبيبية.

☑ **آفة وراثية مرتبطة بالجنس** تنتقل على الصبغي X في 85% من الحالات تقريباً.

في هذا النوع: يصاب الذكر بكامل المتلازمة، أما الأنثى فتكون حاملاً للمرض الذي يتميز عندها بتظاهرات محدودة نموذجياً ببيلة دموية.

☑ **آفة وراثية تنتقل كصفة جسمية** سائدة كما يمكن أن تنتقل كصفة جسمية متنحية* وعندها يصاب الذكور والإناث بكامل المتلازمة بشكل متساوي.

- تنشأ تظاهرات المرض نتيجة الطفرة في سلسلة الفا 5 * للكولاجين الرابع في النوع المنتقل على الصبغي X و سلسلة الفا3 أو الفا4 للكولاجين الرابع في الأنواع المنتقلة بالصبغي الجسمي.
- في كل الحالات تكون النتيجة تجمع معيب للكولاجين الرابع الضروري لوظيفة الغشاء القاعدي الكبيبي، وعدسات العين و قوقعة الأذن.

---

* في 15% من الحالات.

* أنواع السلاسل الفا3،4،5 غير مطلوب.

- **Clinical Features:**

Symptoms appear at ages 5-20 years, and the onset of overt renal failure is between ages 20 - 50 years in men.

♣ Alport syndrome, when fully developed, is manifest by Hematuria accompanied by red cell casts with progression to chronic renal failure.

♣ Various eye disorders (lens dislocation, posterior cataracts, and corneal dystrophy).

♣ Nerve deafness (Bilateral high-frequency hearing loss). The auditory defects may be subtle, requiring sensitive testing.

- **Morphology:**

⊛ The early lesion is detectable only by electron microscopy and consists of irregular foci of thickening alternating with attenuation (thinning) and lamination of the lamina densa, often producing a distinctive basket-weave appearance.

⊛ Similar alterations can be found in the tubular basement membranes.

- **Immunohistochemistry** Can be helpful in cases with absent or borderline basement membrane lesions, because antibodies to α3, α4, and α5 collagen fail to stain both glomerular and tubular basement membranes in the classic X-linked form.

- **الظاهرات السريرية:**

تظهر الأعراض بعمر 5-20 سنة، وتكون بداية قصور الكلية الواضح بعمر 20-50 سنة عند الذكور.

♣ تتظاهر هذه المتلازمة (عندما تتطور بشكل كامل) ببيلة دموية تترافق بوجود أسطوانات لكريات حمراء في البول مع ترقي إلى قصور كلوي مزمن.

♣ اضطرابات عينية متنوعة (خلع العدسات، ساد خلفي، حثل القرنية).

♣ صمم عصبي (فقدان السمع ثنائي الجانب للترددات العالية). وقد تكون العيوب السمعية خفيفة جداً وتتطلب فحص دقيق.*

- **المظاهر الشكلية:**

⊛ تكشف الآفة المبكرة بالمجهر الالكتروني فقط، حيث تتألف من بؤر غير منتظمة تتناوب فيها السماكة مع الترقق والانتظام الصفائحي للصفيحة الكثيفة لتعطي مظهر سلة الحبك المميز.

⊛ قد نجد هذا التناوب في الأغشية القاعدية النبيبية.

- إن **الكيمياء النسيجية المناعية** قد تكون مفيدة في آفات الغشاء القاعدي الغائب أو الحدي؛ لأن أضداد الكولاجين α3 وα4 وα5 تفشل في تلوين* الكبيبات والأغشية القاعدية النبيبية في النوع المنتقل على الصبغي X.

قدّمتها لكم:

جود حلو

* كما تتأخر هذه التظاهرات.

* لأن الأضداد لم ترتبط أصلاً بهذه السلاسل لكونها مفقودة.

المحاضرة الثالثة:

Cysts and tumors of the kidney

Useful classification of renal cysts:

1. Multicystic renal dysplasia.
2. Localized (simple) renal cysts.
3. Acquired (dialysis-associated) cystic disease.
4. Polycystic kidney disease:
   a. Autosomal-dominant (adult) disease.
   b. Autosomal-recessive (childhood) polycystic disease.
5. Renal cysts in hereditary malformation syndromes (e.g., tuberous sclerosis).
6. Glomerulocystic disease.
7. Extraparenchymal renal cysts (pyelocalyceal cysts, hilar lymphangitic cysts).

☑ Cystic renal dysplasia:

- The most common cause of abdominal masses in newborns.
- A developmental abnormality that results from aberrant metanephric differentiation.
- The dysplasia is usually unilateral, but can be bilateral, segmental, or focal (only part of the kidney is involved).
- Abnormalities of the collecting system are common: obstruction of the uretero-pelvic junction, ureteral atresia, and urethral obstruction.

كيسات وأورام الكلية

تصنيف مفيد للكيسات الكلوية:

1. الثدن الكلوي متعدد الكيسات.
2. كيسات الكلية الموضعية (البسيطة).
3. الداء الكيسي المكتسب (المترافق بالديال).
4. داء الكلية متعددة الكيسات:
   a. داء تعدد الكيسات المنتقل بمورثة جسمية سائدة (عند البالغ).
   b. داء تعدد الكيسات المنتقل بمورثة جسمية مقهورة (عند الأطفال).
5. كيسات الكلية في متلازمات التشوهات الوراثية (كالتصلب الحدبي).
6. الداء الكيسي الكبيبي.
7. كيسات الكلية خارج البرانشيم (كيسات كاسية حويضية، كيسات الأوعية اللمفية السرية).

☑ الثدن الكلوي الكيسي:

- يعد أشيع سبب للكتل البطنية عند حديثي الولادة.
- هو شذوذ تطوري ينتج عن تمايز شاذ للكلية الجنينية.
- يكون الثدن عادةً أحادي الجانب، وقد يكون ثنائي الجانب، أو مقطعي، أو بؤري (حيث يصاب جزء من الكلية فقط).
- شذوذات الجهاز الجامع شائعة وتشمل: انسدادات الوصل الحويضي الحالبي والرتق الحالبي وانسداد الإحليل.



٢٩ ص

- Malformations of other organs, especially of the heart can occur.
- The clinical presentation largely depends on the extent of the dysplastic involvement and the degree of associated urinary obstruction.

- **Microscopically:**

The cysts are lined by cuboidal epithelial cells and surrounded by immature elements:

- Primitive tubules and glomerular structures.
- Islands of embryonic-like connective tissue including cartilage and fibro-muscular tissue.

- قد تحدث تشوهات لأعضاء أخرى خاصةً القلب.
- تعتمد التظاهرات السريرية بشكل كبير على مدى امتداد الثدن ودرجة الانسداد البولي المرافق.

- **مجهرياً:**

تكون الكيسات مبطنة بخلايا ظهارية مكعبة ومحاطة بعناصر غير ناضجة:

- نبيبات وتراكيب كبيبية بدائية.
- كما نجد جزر من نسيج ضام شبه جنيني متضمناً نسيج غضروي وليفي عضلي.



☑ Simple renal cysts:

- These occur as multiple or single, usually cortical. They are commonly 1- 5 cm but may reach >10 cm.
- Simple cysts are common postmortem findings without clinical significance.
- Hemorrhage into them may cause sudden distention and pain, and calcification of the hemorrhage may give rise to bizarre radiographic shadows.
- They are translucent lined by smooth membrane and filled with clear fluid.
- On microscopic examination these membranes are composed of a single layer of cuboidal or flattened cuboidal epithelium.
- The main importance of cysts lies in their

☑ كيسات الكلية البسيطة:

- قد تكون متعددة أو مفردة، وقشرية عادة؛ يبلغ حجمها 1-5 سم وقد يكون أكثر من 10 سم.
- تكون الكيسات البسيطة من الموجودات الشائعة بعد الموت دون أن يكون لها أهمية سريرية.
- قد يسبب النزف بداخل الكيسات تمدد مفاجئ وألم، وإن تكلس النزف قد يؤدي إلى ظهور ظلال شعاعية غريبة.
- تكون شفافة مبطنة بغشاء أملس ومملوءة بسائل رائق.
- بالفحص المجهري نجد أن الأغشية تتألف من طبقة واحدة من الظهارة المكعبة أو المكعبة المسطحة.
- تكمن أهمية هذه الكيسات في تفريقها عن أورام

differentiation from kidney tumors:

Radiologic studies show that in contrast to renal tumors, renal cysts have smooth contours, are almost always avascular, and give fluid rather than solid signals on ultrasonography.

☑ Acquired Renal Cysts Disease (ARCD) :

- Initially reported in patients with renal failure undergoing long-term dialysis.
- In most cases, the disease is asymptomatic but sometimes the cysts bleed, rupture, or become infected causing fever, hematuria, and flank pain.
- They form primarily from the proximal convoluted tubules, and are associated with multiple small diverticula elsewhere in the tubule.
- On cut section, numerous cortical and medullary cysts measure 0.5 - 2 cm in diameter.

الكلية:

حيث تظهر الدراسات الشعاعية أن الكيسات الكلوية تمتاز بحدود ملساء وبعدم توعيتها دائماً تقريباً على عكس الأورام الكلوية، كما تعطي بالإيكو علامات سائلة أكثر من صلبة.

☑ داء الكيسات الكلوية المكتسب:

- وجد هذا المرض أولاً عند مرضى القصور الكلوي الخاضعين للديال لفترة طويلة.
- في معظم الحالات يكون الداء غير عرضي، لكن قد تنزف الكيسات في بعض الأحيان أو تتمزق أو تتعرض للإنتان مسببةً حمى وبيلة دموية وألم في الخاصرة.
- تتشكل الكيسات بدئياً من الأنابيب المعوجة القريبة، وتكون مترافقة برتوج متعددة صغيرة في مكان آخر من النبيب.
- يبدي مقطعها عدد من الكيسات القشرية واللبية التي يتراوح قطرها بين 0.5-2 سم.



- **Microscopic:** Most cysts are lined by flattened epithelium, while some are lined by hyperplastic cells with papillary projections.
- Most of the tumors found in ARCD are papillary adenomas that have no clinical importance for the patient.
- The most serious complication, however, is the development of Renal Cell Carcinomas in the walls of the cysts.
- RCC is found 50 times more frequently in dialysis patients with ARCD than in the general population.
- RCC have been reported to occur in approximately

- **مجهرياً:** تكون معظم الكيسات مبطنة بظهارة مسطحة، بينما يبطن البعض بخلايا مفرطة التصنع مع نتوءات حليمية.
- معظم الأورام التي تشاهد في داء الكيسات الكلوية المكتسب هي غدومات حليمية ليس لها أي أهمية سريرية للمرضى.
- الاختلاط الأكثر خطورة هو تطور سرطانة الخلية الكلوية في جدار هذه الكيسات.
- تشاهد سرطانة الخلية الكلوية عند مرضى التحال (الديال) المصابون بداء الكيسات الكلوية المكتسب أكثر بـ 50 ضعف من الأشخاص العاديين.
- تبين أن سرطانة الخلية الكلوية تحدث عند 6٪ تقريباً من

6% of the dialyzed patients with ARCD. They can be multicentric in approximately 50% of the cases, and bilateral in approximately 10%.

☑ Autosomal Dominant (Adult) Polycystic Kidney Disease (ADPKD):

- Is a hereditary condition characterized by expanding cysts that progressively destroy the renal parenchyma of both kidneys, ultimately causing renal failure.
- Occurs in 1 - 2 / 1000 live births and accounting 6- 10% of cases requiring dialysis or renal transplantation.
- The pattern of inheritance is autosomal dominant with complete penetrance.
- The cysts initially involve only portions of the nephrons, so renal function is retained until about the fourth or fifth decade of life with a gradual onset of renal failure.
- The disease is genetically heterogeneous and is caused by a mutation in two genes, PKD1 (85% of cases) and PKD2, that are located on chromosomes 16p13 .3 and 4q13-23, respectively.
- **Macroscopic:**
  The kidneys have a bosselated outercortical surface which is produced by multiple cysts of varying sizes.
- **Microscopic:**
  - The cysts are lined by cuboidal, flattened epithelium.
  - The intervening renal parenchyma appears relatively normal although foci of interstitial scarring, tubular atrophy, and pyelonephritis are common .
- **Clinical manifestations:**
  - Usually asymptomatic. In others, hemorrhage or

مرضى الديال المصابون بداء الكيسات الكلوية المكتسب؛ قد تكون السرطانة عديدة المراكز في 50% من الحالات تقريباً، وثنائية الجانب في 10% تقريباً.

☑ داء الكلية متعددة الكيسات المنتقل بمورثة جسمية سائدة (عند البالغين):

- حالة وراثية تتميز بوجود كيسات متوسعة تقوم بتدمير البرانشيم الكلوي لكلا الكليتين تدريجياً، مسببة بالنهاية قصور كلوي.
- تحدث عند 1-2\ 1000 من الولادات الحية، وتشكل 6-10% من الحالات التي تتطلب ديال أو زرع كلية.
- إن نمط الوراثة يكون بمورثة جسمية سائدة مع نفوذية كاملة.
- تشمل الكيسات في البداية أجزاء من النفرونات فقط، لذلك تبقى الوظيفة الكلوية حتى العقد الرابع أو الخامس من العمر مع بداية تدريجية لقصور الكلية.
- إن هذا المرض متغاير وراثياً ويحدث بسبب طفرة تصيب جينين: PKD1 (85% من الحالات) وPKD2، يتوضع هذان الجينان على الذراع القصير للصبغي 16 والذراع الطويل للصبغي 4 بالترتيب.
- **عيانياً:**
  للكلى سطح قشري خارجي ذو بروزات بسبب الكيسات المتعددة المتنوعة في أحجامها.
- **مجهرياً:**
  - تبطن الكيسات بظهارة مكعبة ومسطحة.
  - يبدو البرانشيم الكلوي المتداخل طبيعي نسبياً، إلا أن بؤر التندبات الخلالية والضمور النبيبي والتهاب الكلية والحويضة تكون شائعة.
- **التظاهرات السريرية:**
  - لا عرضية عادةً. قد يسبب النزف أو توسع الكيسات

progressive dilation of cysts may produce flank pain, flank masses, and renal colic.

المترقي عند البعض ألماً وكتل في الخاصرة، ومغص كلوي.

- Occasionally begins with the insidious onset of hematuria, hypertension, followed by progressive chronic kidney disease, and nephrolithiasis.

- يبدأ المرض أحياناً ببداية تدريجية من بيلة دموية، وارتفاع ضغط الدم ثم يتبع بمرض كلوي مزمن مترقي وتحصي كلوي.

- ADPKD is considered a systemic condition :

  50% the patients develop cysts in other: liver (polycystic liver disease), pancreas, spleen, pineal gland, seminal vesicles, and lungs.

- يعتبر مرض جهازي:

  حيث يتشكل لدى 50 % من المرضى كيسات في أعضاء أخرى: الكبد (داء الكبد متعدد الكيسات) والبنكرياس والطحال والغدة الصنوبرية والحويصلات المنوية والرئة.

- Renal adenomas have been reported to develop in 20% of the patients.

- تبين أن الغدومات الكلوية تتطور لدى 20% من المرضى.

- Presence of cerebral and coronary- artery aneurysms, colonic diverticula, and skeletal malformations

- وجود أمهات دم شريانية تاجية ومخية ورتوج كولونية وتشوهات هيكلية.

- Patients may survive for many years with slowly progressing to uremia.

- قد يعيش المرضى لعدة سنوات مع ترقي تدريجي إلى يوريميا.

☹ 40% of adult patients die of coronary or hypertensive heart disease.

☹ 25% of infection.

☹ 15% of a ruptured berry aneurysm or hypertensive intracerebral hemorrhage, and the rest of other causes.

☹ 40% من المرضى البالغين يموتون بسبب الأمراض القلبية التاجية أو المتعلقة بارتفاع ضغط الدم.

☹ 25% من الإنتان.

☹ 15% من تمزق أم دم توتية الشكل أو نزف داخل المخ بسبب ارتفاع الضغط ؛ والباقي لأسباب أخرى.

☑ Autosomal-Recessive (Childhood) Polycystic Kidney Disease (ARPKD):

☑ داء الكلية متعددة الكيسات المنتقل بمورثة جسمية متنحية (عند الأطفال):

- Is genetically distinct from ADPKD, having autosomal recessive inheritance

- يختلف جينياً عن داء الكلية متعددة الكيسات عند البالغين حيث أنه ينتقل بمورثة جسمية متنحية.

- Perinatal, neonatal, infantile, and juvenile subcategories have been defined, depending on the time of presentation and presence of associated hepatic lesions.

- إن تحت الأنواع المحيط بالولادة*، والوليدي، والطفلي، واليفعي حددت اعتماداً على موعد الشكاية ووجود آفات كبدية مرافقة.

- ARPKD is caused by mutations of the *PKHD1* gene, which maps to chromosome 6.

- يحدث بسبب طفرات في المورثة *PKHD1* التي تتوضع على الصبغي 6.

- The liver and both kidneys are invariably affected,

- يصاب الكبد وكلا الكليتين دائماً، مما يخلق طيفاً من

* الجنيني.

thus creating a spectrum of clinical presentation.

- In the neonatal period, the renal symptoms usually predominate.
- Large abdominal masses at birth.
- They may also have the "Potter" phenotype with its characteristic facies secondary to oligohydranmios, joint deformities, and pulmonary hypoplasia.
- Neonates develop fatal respiratory distress, congestive heart failure, and hypertension.
- Later in life, patients seek medical attention because of hepatic disease (congenital hepatic fibrosis with a variable degree of biliary dysgenesis and bile duct ectasia).
- **Macroscopic:**

⊛ The renal capsule is smooth with numerous cysts visible.

⊛ They develop in the collecting ducts, which expand to a large size due to fluid accumulation within the cyst cavity.

⊛ The cysts are 1-8 mm, cylindrical, and extend radially throughout the cortex, obscuring the corticomedullary junction.

- **Microscopic:**

The cysts appear as dilated tubular structures lined by cuboidal or flattened epithelium.

- Patients who survive infancy (infantile and juvenile forms) may develop a peculiar type of hepatic fibrosis, a condition now termed congenital hepatic fibrosis.
- In older children the hepatic disease is the predominant clinical concern. Such patients may develop portal hypertension with splenomegaly.

الشكايات السريرية.

- في الفترة الوليدية تسيطر الأعراض الكلوية عادةً.
- يظهر لدى المرضى كتل بطنية كبيرة عند الولادة.
- قد يكون لديهم النمط الظاهري (بوتر) الذي يتصف بسحنة وجهية مميزة ثانوية عائدة لقلة السائل الأمنيوسي، وتشوه المفاصل، ونقص التصنع الرئوي.
- يتطور لدى الولدان ضيق تنفس مميت، وقصور قلب احتقاني، وارتفاع ضغط.
- وفي وقت لاحق في الحياة يحتاج المرضى إلى العناية الطبية بسبب المرض الكبدي (تليف كبدي خلقي مع درجات مختلفة من خلل التصنع الصفراوي وتوسع الأقنية الصفراوية).
- **عيانياً:**

⊛ تكون المحفظة الكلوية ملساء مع عدد من الكيسات المرئية.

⊛ تتطور الكيسات في الأقنية الجامعة التي تتوسع إلى حجم كبير بسبب تراكم السوائل في جوف الكيسة.

⊛ يتراوح حجم الكيسة بين 1-8 مم، وهي أسطوانية، تمتد شعاعياً على طول القشر ليختفي تحتها الوصل القشري اللبي.

- **مجهرياً:**

تظهر الكيسات كبنى أنبوبية متوسعة مبطنة بظهارة مكعبة أو مسطحة.

- المرضى الذين ينجون في مرحلة الطفولة (الأشكال الطفلية واليفعية) قد يتطور لديهم نمط خاص من تليف الكبد: حالة تسمى حالياً تليف الكبد الخلقي.
- يكون المرض الكبدي هو التظاهرالسريري السائد عند الأطفال الأكبر. كما قد يتطور لدى هؤلاء المرضى ارتفاع ضغط وريد الباب مع ضخامة طحالية.

Renal Tumors

Benign tumors of the kidney:

- Cortical Adenoma.
- Angiomyolipoma.
- Oncocytoma.

Malignant tumors of the kidney:

- Adult Renal Tumors.
- Nephroblastoma – wilm's tumour (which is found in children).

First : Benign Tumors of the Kidney :

☑ Renal Papillary Adenoma:

- Small, discrete adenomas arising from the renal tubular epithelium.
- Asymptomatic; generally an incidental finding at surgery or autopsy.
- They are most frequently papillary and are therefore called papillary adenomas.
- Frequent occurrence (33%) in acquired cystic kidney disease /hemodialysis.
- **Morphology:**
  Small well-circumscribed, yellow or grey nodules, 0.5 - 1 cm in diameter.
- **Location:** within the cortex (just beneath renal capsule).
- **On microscopic examination:**
  - Tubular, papillary or tubulopapillary.
  - Tumor cells are cuboidal in shape and have regular, small central nuclei, scanty cytoplasm, and no atypia.

الأورام الكلوية

الأورام الكلوية الحميدة:

- ورم غدي قشري.
- ورم وعائي عضلي شحمي.
- ورم المنتبجات.

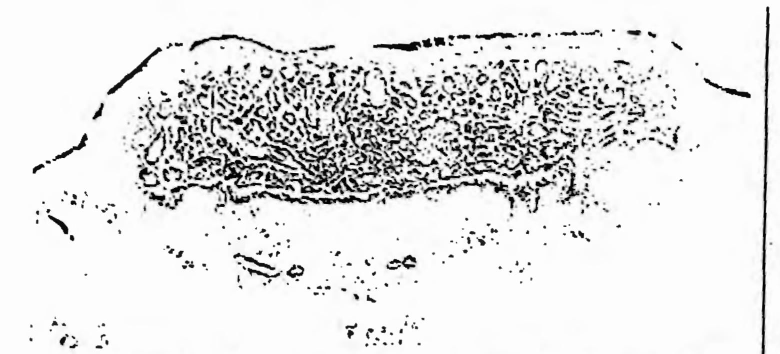
الأورام الكلوية الخبيثة:

- أورام كلوية عند البالغين.
- ورم أرومي كلوي- ورم ويلمز (الذي يشاهد عند الأطفال).

أولاً: الأورام الكلوية الحميدة:

☑ الغدوم الحليمي الكلوي:

- غدومات صغيرة ومنعزلة تنشأ من الظهارة الأنبوبية الكلوية.
- تكون لا عرضية؛ تكتشف بشكل عام صدفةً أثناء الجراحة أو عند فتح الجثث.
- تكون غالباً حليمية لذلك تدعى بالأورام الغدية الحليمية.
- تحدث بشكل متواتر (بنسبة 33%) عند مرضى داء الكلية الكيسية المكتسب والديال الدموي.
- **المظاهر الشكلية:**
  عقيدات صغيرة صفراء إلى رمادية محددة بشكل جيد، يتراوح قطرها بين 0.5-1 سم.
- **الموقع:** ضمن القشرة (تحت محفظة الكلية مباشرةً).
- **بالفحص المجهري:**
  - أنبوبية أو حليمية أو أنبوبية حليمية.
  - تكون الخلايا الورمية مكعبة الشكل ولها نواة مركزية صغيرة منتظمة وسيتوبلازما ضئيلة، وبدون لا نمطية.





- By histologic criteria, these tumors do not differ from low-grade papillary renal cell adenocarcinoma.
- The size of the tumor is used as a prognostic feature, with a cutoff of 3 cm separating those that metastasize from those that rarely do.
- However, because of occasional reports of small tumors that have metastasized, the current view is to regard all adenomas, regardless of size, as potentially malignant until an unequivocal marker of benignity is discovered.

- وفقاً للمعايير النسيجية فإن هذه الأورام لا تختلف عن سرطانة الخلية الكلوية الغدية الحليمية منخفضة الدرجة.
- يعد حجم الورم علامة إنذارية، حيث يعتبر "3 سم" هو الحد الفاصل بين الأورام التي تعطي نقائل والأورام التي نادراً ما تنتقل.
- ولكن بسبب ورود تقارير متفرقة عن أورام صغيرة أعطت نقائل، تعتبر حالياً كل الغدومات ذات خباثة محتملة (خبث مطفأ) بغض النظر عن حجمها حتى يكتشف فيها دليل قاطع على كونها حميدة.

☑ Angiomyolipoma:

- It is composed of an intimate admixture of vessels, smooth muscle and fat, hence its name.
- 1/3 of the patients suffer from tuberous sclerosis, the incidence being higher if the tumors are multiple or bilateral.
- Multiple in 1/3 of the cases, and bilateral in 15%.
- The **gross appearance** depends on the relative amounts of the various components and may closely simulate RCC because of the admixture of yellow areas (fat) and hemorrhagic areas (vessels).
- Capsular invasion is present in a 1/4 of the cases, and there can be extension into the perirenal soft tissues.
- The clinical importance is due largely to their susceptibility to spontaneous hemorrhage.

☑ الورم الوعائي العضلي الشحمي:

- يتألف من مزيج صميمي من الأوعية الدموية والعضلات الملساء والدهون وهذا سبب تسميته.
- يعاني ثلث المرضى من تصلب حدبي، ويكون احتمال حدوثه أكبر إذا كانت الأورام متعددة أو ثنائية الجانب.
- تكون الأورام متعددة في ثلث الحالات وثنائية في 15% من الحالات.
- يعتمد **المظهر العياني** للورم على الكميات النسبية للمكونات المتعددة وقد يقلد سرطانة الخلية الكلوية بشكل كبير لوجود مزيج من مناطق صفراء (دهون) ومناطق نزف (الأوعية الدموية).
- يوجد غزو للمحفظة في ربع الحالات وقد تتواجد امتدادات إلى النسج الرخوة حول الكلية.
- تكمن الأهمية السريرية للورم الوعائي الشحمي العضلي غالباً لاستعداده للنزف العفوي.

- **Microscopically:**

The typical case shows:

- Mature adipose tissue.
- Tortuous thick-walled blood vessels.
- Bundles of smooth muscle that seem to emanate from the vessel walls.
- A fourth component, which in reality is a variation of the third, is represented by a cell type with epithelioid features originally described by Apitz' and currently known as the perivascular epithelioid cell (PEC).

- **مجهرياً:**

تظهر الحالة النموذجية:

- نسيج شحمي ناضج.
- أوعية دموية متعرجة ذات جدر سميكة.
- حزم من العضلات الملساء تبدو منبثقة من الجدر الوعائية.
- مكون رابع هو في الواقع شكل مختلف للمكون الثالث، يتمثل بنمط خلوي مع مظاهر ظهارانية توصف بشكل أساسي بخلايا Apitz' وتعرف حالياً بالخلايا الظهارانية المحيطة بالأوعية.



- **The treatment** of renal angiomyolipoma is surgical, and excision is usually curative. However, cases resulting in death from massive local recurrence are on record.
- It is also now abundantly clear that angiomyolipoma is capable of distant metastases.
- Potential for malignant behavior should be anticipated for angiomyolipomas which are highly pleomorphic, mitotically active, and which contain areas of necrosis.

- **علاج** الورم الوعائي الشحمي العضلي الكلوي جراحي والاستئصال شاف عادةً.
إلا أنه سجلت بعض الحالات التي أدت إلى الموت بسبب النكس الموضعي الكبير.
- كما أنه من الواضح الآن تماماً أن هذا الورم قادر على إعطاء نقائل بعيدة.
- ينبغي توقع سلوك خبيث محتمل للأورام الوعائية العضلية الشحمية التي تكون متعددة الأشكال بشكل كبير والنشيطة انقسامياً والتي تحوي مناطق تنخر.

☑ Oncocytoma:

- **Clinical:**

- 7% of non urothelial renal epithelial neoplasms.
- Usually asymptomatic; some have hematuria, flank pain, or palpable mass.
- Imaging studies may demonstrate central scarring (used to distinguish oncocytoma from RCC on

☑ ورم المتنبجات:

- **سريرياً:**

- تشكل 7% من الأورام الظهارية الكلوية غير المتعلقة بالظهارية البولية.
- تكون لا عرضية عادة؛ يعاني البعض من بيلة دموية أو ألم في الخاصرة أو كتلة مجسوسة.
- قد تظهر الدراسات التصويرية تندب مركزي (يستخدم

CT-scan).

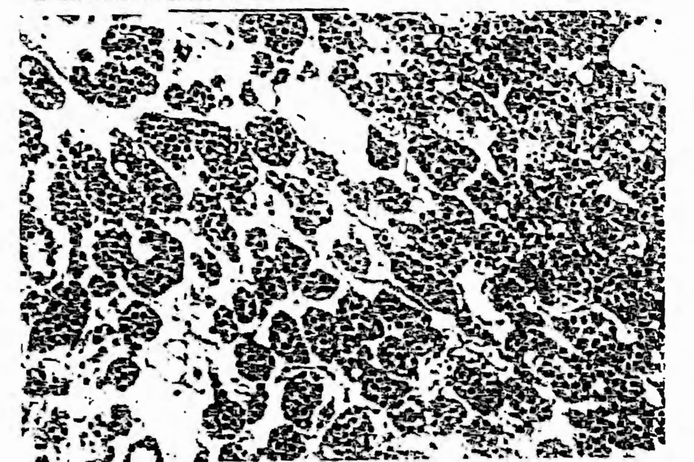
- Benign (no recorded deaths from metastatic disease).

- **Pathologic Features:**

  - Well circumscribed, brown, solid, +/- central scar.
  - They may achieve a large size > 12 cm.
  - May be bilateral and/or multifocal (Oncocytosis).

- **Microscopically:**

- Oncocytomas are composed entirely of uniform population of pink cells with abundant acidophilic granular cytoplasm, growing in a nesting, alveolar or tubular fashion. With loose fibrous stroma.
- Some cells have round regular nuclei, and other have degenerative nuclear pleomorphism without mitotic activity.
- Ultrastructurally the eosinophilic cells have numerous mitochondria.



لتمييز ورم المنتبجات عن سرطانة الخلية الكلوية بالتصوير الطبقي المحوري).

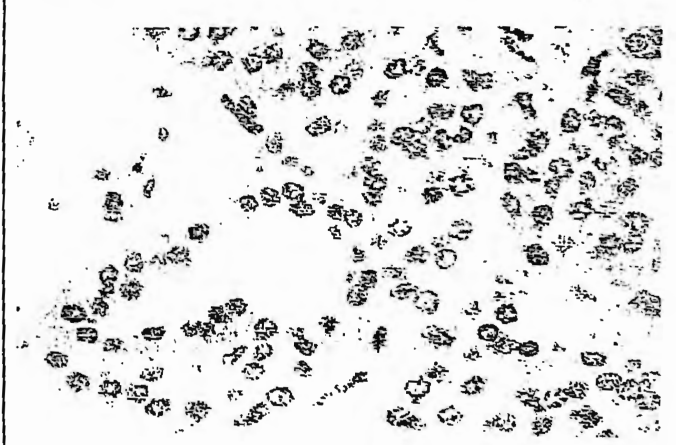
- أورام حميدة (لا يوجد وفيات مسجلة من نقائل المرض).

- **المظاهر المرضية:**

  - ورم محدد جيداً، بني اللون، صلب، مع أو بدون التندب المركزي.
  - قد تبلغ أحجاما كبيرة أكثر من 12 سم.
  - قد يكون ورم المنتبجات ثنائي الجانب و/أو متعدد البؤر (داء الانتباجات).

- **مجهرياً:**

- يتألف ورم المنتبجات بشكل كامل من تجمع متجانس لخلايا زهرية ذات سيتوبلازما حبيبية حامضية وافرة تنمو بشكل أعشاش أو أسناخ أو أنابيب، مع لحمة ليفية رخوة.
- بعض الخلايا لها أنوية منتظمة دائرية وبعضها ذو أنوية تنكسية متعددة الأشكال بدون نشاط انقسامي.
- بالفحص فوق البنيوي فالخلايا الحامضية تحوي متقدرات عديدة.



	Inheritance الوراثة	Pathologic Features المظاهر المرضية	Clinical Features or Complications التظاهرات السريرية أو الاختلاطات	Typical Outcome النتيجة النموذجية	Diagrammatic Representation التمثيل البياني
Adult polycystic kidney disease داء الكلية متعددة الكيسات عند لبالغ	Autosomal dominant مورثة جسمية مسيطرة	Large multicystic kidneys, liver cysts, berry aneurysms كلى كبيرة متعددة الكيسات، كيسات كبدية، أمهات دم توتية الشكل	Hematuria, flank pain, urinary tract infection, renal stones, hypertension بيلة دموية، ألم في الخاصرة، إنتان السبيل البولي، حصيات كلوية، .. ارتفاع ضغط.	Chronic renal failure beginning at age 40-60 years قصور كلوي مزمن يبدأ بعمر الـ 40-60 سنة.	
Childhood polycystic kidney disease داء الكلية متعددة الكيسات عند الأطفال	Autosomal recessive مورثة جسمية متنحية	Enlarged, cystic kidneys at birth كلى متضخمة كيسية عند الولادة	Hepatic fibrosis تليف كبدي	Variable, death in infancy or childhood متنوعة، موت في مرحلة الرضاعة أو الطفولة.	

Second: Malignant Tumors of the Kidney:

Renal Cell Carcinoma:

- Represent about 3% of all newly diagnosed visceral cancers in the United States and account for 85% of all malignancies of the kidney in adults.
- The tumors occur usually in the sixth and seventh decades of life, and show a 2:1 male preponderance.
- Because of their gross yellow color and the resemblance of the tumor cells to clear cells of the adrenal cortex, they were at one time called hypernephroma.
- It is now clear that all these tumors arise from

ثانياً: الأورام الكلوية الخبيثة:

سرطانة الخلية الكلوية:

- تشكل حوالي 3% من كل السرطانات الحشوية المشخصة مؤخراً في الولايات المتحدة الأمريكية ، و85% من كل أورام الكلية الخبيثة عند البالغين.
- تحدث سرطانة الخلية الكلوية عادةً في العقد السادس و السابع من العمر؛ وتبدي رجحان لإصابة الذكور بنسبة 1:2.
- بسبب لونها الأصفر العياني وتشابه الخلايا الورمية مع الخلايا الرائقة* لقشر الكظر فقد سميت في السابق بالورم الكلوي الكظراني.
- بات من الواضح الآن أن كل هذه الأورام تنشأ على حساب

* خلايا مكتنزة بالشحم في قشر الكظر تبدو صافية بسبب ذوبان الشحوم عند التحضير.

tubular epithelium and are therefore renal adenocarcinomas.

- In approximately 5% of the cases, multiple tumor nodules are seen scattered throughout the organ (The tumor was multicentric).
- Renal cell carcinoma developing in the adult form of polycystic renal disease.
- **Epidemiology :**

1. Tobacco is the most significant risk factor. Cigarette smokers have double the incidence of renal cell carcinoma,
2. An international study has identified additional risk factors including:
   - Obesity (particularly in women).
   - Hypertension.
   - Unopposed estrogen therapy.
   - Exposure to asbestos, petroleum products, and heavy metals.
3. There is also an increased incidence in patients with:
   - ⊕ Chronic renal failure.
   - ⊕ Acquired cystic disease.
   - ⊕ Adult form of polycystic kidney disease.
   - ⊕ Tuberous sclerosis.
   - ⊕ Although the classic renal tumor associated with this neurologic syndrome is angiomyolipoma, there is also an increased incidence of renal cell carcinoma.
4. Most renal cancer is sporadic, but unusual forms of autosomal dominant familial cancers occur, usually in younger individuals:
   - **Von Hippel-Lindau (VHL) syndrome:**

- Half to two thirds of individuals with VHL (nearly all, if they live long enough) develop renal cysts and bilateral, often multiple, renal cell carcinomas.

الظهارة الأنبوبية ولذلك فهي سرطانات غدية كلوية.

- في 5% من الحالات تقريباً توجد عقيدات ورمية متعددة متبعثرة في العضو (الورم متعدد المراكز).
- تتطور سرطانة الخلية الكلوية عند البالغين من الداء الكلوي متعدد الكيسات.
- **الوبائية:**

1. يعد التبغ عامل الخطر الأكثر أهمية، فالمدخنون لديهم ضعف احتمال الإصابة بسرطانة الخلية الكلوية.
2. حددت دراسات عالمية عوامل خطر إضافية تشمل:
   - السمنة (خاصةً عند النساء).
   - ارتفاع الضغط.
   - المعالجة بالاستروجين بشكل غير معاكس.
   - التعرض للأسبستوس (الأميانت) والمنتجات البترولية والمعادن الثقيلة.
3. هنالك احتمال متزايد للإصابة عند مرضى:
   - ⊕ القصور الكلوي المزمن.
   - ⊕ الداء الكيسي المكتسب.
   - ⊕ داء الكلية متعددة الكيسات عند البالغين.
   - ⊕ التصلب الحدبي.
   - ⊕ رغم أن الورم الكلوي النموذجي الذي يترافق مع هذه المتلازمة العصبية هو الورم الوعائي العضلي الشحمي، إلا أنه هناك احتمال متزايد أيضاً لحدوث سرطانة الخلية الكلوية.
4. إن معظم السرطانات الكلوية فرادية، لكن قد تحدث بعض الأشكال الاستثنائية من سرطانات عائلية تنتقل بمورثة جسمية سائدة عند الأفراد الأصغر سناً عادةً:
   - **متلازمة فون هيبل لينداو:**

- نصف إلى ثلثي الأفراد المصابون بمتلازمة فون هيبل ليندو (كلهم تقريباً إذا عاشوا لفترة كافية) تتطور لديهم كيسات كلوية وسرطانات خلية كلوية ثنائية الجانب متعددة غالباً.

- Current studies implicate the VHL gene in the development of both familial and sporadic clear cell tumors. It has been identified at chromosome 3p25 .5.

- تشير الدراسات الحالية إلى دور جين VHL في تطور أورام الخلية الرائقة الفرادية والعائلية. يتوضع هذا الجين على الذراع القصير للصبغي الثالث.

Hereditary (familial) clear cell carcinoma, without the other manifestations of VHL but with abnormalities involving the same or a related gene, is another familial variant. Deletion of 3p13.

إن سرطانة الخلية الرائقة الوراثية (العائلية) بدون المظاهر الأخرى لمتلازمة فون هيبل لينداو ولكن مع شذوذات تشمل المورثة نفسها أو مورثة متعلقة بها هو شكل عائلي مختلف يحدث بسبب شطب في الذراع القصير للصبغي الثالث.

- **Hereditary Renal papillary carcinoma** is manifested by multiple bilateral tumors with papillary histology. These tumors show mutations in the MET proto-oncogene.

- **السرطانة الحليمية الكلوية الوراثية** تتظاهر كأورام ثنائية الجانب متعددة مع تنسجات حليمية و تبدي طفرات في MET طليعة الجين الورمي.

- **Clinical Features:**

1. The three classic diagnostic features of RCC are:
   - Hematuria (59%)
   - Flank pain (41%),
   - Palpable abdominal mass (45%).

   The combination of these three features is seen in only 10% of cases.
2. Generalized constitutional symptoms: fever, malaise, weakness, and weight loss.
3. Paraneoplastic manifestations:
   - Hypercalcemia as a result of the production of a parathormone-like hormone.
   - Hypertension caused by renin secretion.
   - Polycythemia due to erythropoietin production.
   - Gynecomastia as a result of gonadotropin and placental lactogen production.
   - Cushing's syndrome resulting from the secretion of an ACTH-like substance. Secretion of prolactin, enteroglucagon, insulin-like substance.
4. One of the common characteristics of this tumor is its tendency to metastasize widely before giving rise to any local symptoms or signs.

- **المظاهر السريرية:**

1. المظاهر الثلاثة النموذجية المشخصة لسرطانة الخلية الكلوية هي:
   - البيلة الدموية (59%).
   - ألم في الخاصرة (41%).
   - كتلة بطنية مجسوسة (45%).

   اجتماع هذه المظاهر الثلاثة مع بعضها يوجد في 10% من الحالات.
2. أعراض بنيوية عامة: حمى، توعك، ضعف، نقصان وزن.
3. المظاهر شبه الورمية:
   - فرط كالسيوم الدم نتيجة إنتاج الهرمون الشبيه بالباراثرمون.
   - ارتفاع الضغط بسبب إفراز الرينين.
   - كثرة الحمر بسبب إنتاج الاريثروبويتين.
   - التثدي نتيجة إنتاج هرمونات موجهة الغدد التناسلية واللاكتوجين المشيمي.
   - متلازمة كوشينغ بسبب إفراز مادة شبيهة بالهرمون الموجه لقشر الكظر وإفراز مواد شبيهة بالبرولاكتين والغلوكاغون المعوي والإنسولين.
4. إن من المميزات الشائعة لهذه الأورام ميلها لإعطاء نقائل بشكل كبير قبل أن تسبب أي أعراض أو علامات موضعية.

5. In 25% of new patients with renal cell carcinoma, there is radiologic evidence of metastases at the time of presentation.
6. The most common locations of metastasis are the lungs (more than 50%) and bones (33%), followed in frequency by the regional lymph nodes, liver, adrenal, and brain.

5. في 25% من المرضى الجدد بسرطانة الخلية الكلوية نجد دليل شعاعي على وجود النقائل في وقت شكاية المريض.
6. الأماكن الأكثر شيوعاً لتوضع النقائل هي الرئتين (أكثر من 50%) والعظام (33%) تتبعها العقد اللمفية الناحية والكبد والغدد الكظرية والدماغ.

Classification of renal cell carcinoma:

- The classification of renal cell carcinoma is based on correlative cytogenetic, genetic, and histologic studies of both familial and sporadic tumors.
- The major types of tumor are:
- Clear cell carcinoma.
- Papillary carcinoma.
- Chromophobe renal carcinoma.
- Collecting duct (Bellini duct) carcinoma.
- Sarcomatoid renal cell carcinoma.

تصنيف سرطانة الخلية الكلوية:

- يعتمد تصنيف سرطانة الخلية الكلوية على دراسات وراثية خلوية ووراثية ونسيجية مترابطة للأورام العائلية والفرادية.
- الأنواع الأساسية للورم هي:
- سرطانة الخلية الرائقة.
- السرطانة الحليمية.
- السرطانة الكلوية الكارهة للصباغ.
- سرطانة القناة الجامعة (قناة بيليني).
- سرطانة الخلية الكلوية الساركومية.

☒ Clear cell carcinoma:

- The most common type, accounting for 70% - 80% of renal cell cancers.
- Arises from renal tubular epithelium, differentiated toward proximal tubular epithelium.
- The tumors are made up of cells with clear or granular cytoplasm and are nonpapillary.
- They can be familial, but in most cases (95%) are sporadic.
- In 98% of these tumors, whether familial, sporadic, or associated with VHL, there is loss of sequences on the short arm of chromosome 3.
- **Morphologic features :**
  - May arise in any portion of the kidney, but more commonly affects the poles.
  - Rounded, nodular, often protrudes from cortical surface.
  - The cut surface shows a solid golden yellow tumor

☒ سرطانة الخلية الرائقة:

- تعد النوع الأكثر شيوعاً حيث تشكل 70-80% من سرطانات الخلية الكلوية.
- تنشأ على حساب الظهارية الأنبوبية الكلوية المتمايزة إلى ظهارة الأنبوب الداني.
- تتألف الأورام من خلايا ذات سيتوبلازما رائقة أو حبيبية، وتكون غير حليمية.
- قد تكون الأورام عائلية لكنها أورام فرادية في معظم الحالات (95%).
- في 98% من هذه الأورام، سواءً العائلية أو الفرادية أو المترافقة مع متلازمة فون هيبل لينداو هناك فقدان في التسلسل على الذراع القصير للصبغي الثالث.
- **المظاهر الشكلية:**
  - قد تنشأ هذه الأورام في أي جزء في الكلية، لكنها غالباً ما تصيب الأقطاب.
  - أورام مدورة وعقيدية وغالباً ما تبرز من السطح القشري.
  - يظهر القطع ورماً قاسياً أصفراً ذهبياً مفصولاً بشكل

sharply separated from the surrounding tissues by a fibrous pseudocapsule.

واضح عن النسج المحيطة بمحفظة ليفية كاذبة.

- Variable amounts of hemorrhage and necrosis, calcification, and cystic change result in the variegated appearance that is very characteristic of this neoplasm.

- كميات مختلفة من النزف والتنخر والتكلس والتغيرات الكيسية تعطي مظهراً مبرقشاً مميز جداً لهذا الورم.



- In approximately 5% of the cases, multiple tumor nodules are seen scattered throughout the organ (The tumor was multicentric).

  Renal cell carcinoma developing in the adult form of polycystic renal disease.

- في 5% من الحالات تقريباً نجد عقيدات ورمية متعددة متبعثرة في العضو (الورم متعدد المراكز).

  تنشأ سرطانة الخلية الكلوية عند البالغين من الداء الكلوي متعدد الكيسات.

- More frequently, the tumor extends into the renal vein and grows as a solid column within this vessel, sometimes extending in serpentine fashion as far as the inferior vena cava and even into the right side of the heart.

- كثيراً ما ينتشر الورم إلى الوريد الكلوي وينمو بداخله كعمود صلب؛ وأحياناً ينتشر بشكل ملتو إلى الوريد الأجوف السفلي وحتى إلى الجانب الأيمن من القلب.

- The growth pattern varies from solid to trabecular or tubular. The tumor cells have a rounded or polygonal shape and abundant clear or granular cytoplasm, which contains glycogen and lipids.

- نموذج النمو يتنوع من النموذج الصلب إلى الترابيقي إلى الأنبوبي. للخلايا الورمية شكل مدور أو متعدد الأضلاع، وسيتوبلازما وافرة حبيبية أو رائقة تحوي غليكوجين وشحوم.

- The tumors have delicate branching vasculature. Most tumors are well differentiated, but some show marked nuclear atypia with formation of bizarre nuclei and giant cells.

- للورم جملة وعائية متشعبة رقيقة، وتكون معظم الأورام جيدة التمايز إلا أن بعضها يبدي لا نمطية نووية واضحة مع تشكل نوى شاذة وخلايا عرطلة.

☒ Papillary renal cell carcinoma:

- **Clinical features :**

✓ 10-15% of RCC.

✓ Associated with end-stage renal disease.

✓ Hereditary form well described, related to germline mutation of MET protooncogene.

✓ The prognosis is more favorable than clear Cell and less so than chromophobe RCC.

- **Pathologic features:**

× Well-circumscribed cortical tumor, surrounded by a thick fibrous pseudo capsule.

× It may exhibit extensive areas of necrosis.

× Multifocality most common with this type (> 50% of cases).

- **Morphologic features :**

o Complex papillary formations with fibrovascular cores.

o Often accompanied by prominent stromal infiltration by neutrophils or foamy macrophages.

o Psammoma bodies may be numerous.

o The nuclear grade is variable.

☒ Chromophobe Carcinoma:

- **Clinical features:**

✓ 5% of adult kidney tumors.

✓ Excellent prognosis (>90% at 5-years) compared with that of the clear cell and papillary cancers.

- **Pathologic features:**

× Well circumscribed, pale-tan cut surface.

× Composed of cells with voluminous pale cytoplasm and prominent cell borders (plant-like).

☒ سرطانة الخلية الكلوية الحليمية:

- **المظاهر السريرية:**

✓ تشكل 10-15% من سرطانات الخلية الكلوية.

✓ تترافق مع داء كلوي بمرحلته النهائية.

✓ نمط وراثي موصوف جيداً، متعلق بطفرة في الخط الإنتاشي لطليعة الجين الورمي MET.

✓ الإنذار أفضل من سرطانة الخلية الرائقة لكن أسوأ من السرطانة الكارهة للصباغ.

- **المظاهر المرضية:**

× ورم قشري محدد جيداً محاط بمحفظة ليفية سميكة كاذبة.

× قد يبدي مناطق واسعة من التنخر.

× إن تعدد البؤر هو الأشيع في هذا النوع (أكثر من 50% من الحالات).

- **المظاهر الشكلية:**

o تشكلات حليمية معقدة ذات محاور ليفية وعائية.

o تترافق غالباً بارتشاح واضح للحمة بالعدلات أو البالعات الرغوية.

o قد تكون الأجسام الرملية متعددة.

o والدرجة النووية متنوعة.

☒ السرطانة الكارهة للصباغ:

- **المظاهر السريرية:**

✓ تشكل 5% من أورام الكلية عند البالغين.

✓ الإنذار ممتاز (معدل الحياة لـ 5 سنوات أكثر من 90%) مقارنةً بسرطانة الخلية الرائقة والسرطانة الحليمية.

- **المظاهر المرضية:**

× مقطعها محدد جيداً شاحب مسمر.

× يتألف الورم من خلايا بسيتوبلازما فاهية وافرة وحدود خلوية واضحة (تشبه ورقة النبات).



- The cells have a faintly granular cytoplasm, and perinuclear clear halo.
  This cytoplasmic appearance is due to the presence of numerous vesicles that are well appreciated by electron microscopy.
  These vesicles stain for Hale's colloidal iron, indicating the presence of acidic mucins.

- تحوي الخلايا على سيتوبلازما حبيبية بشكل قليل وهالة صافية حول النواة.
  يعود هذا المظهر السيتوبلازمي إلى وجود عدد من الحويصلات التي تظهر بشكل واضح بالمجهر الإلكتروني.
  تصطبغ هذه الحويصلات بتلوين هيل الغرواني الحديدي مما يدل على وجود المخاط الحامضي.

☒ Collecting duct (Bellini duct) carcinoma:

- **Clinical features:**
  - ✓ < 1٪ of RCC cases.
  - ✓ They arise from collecting duct cells in the medulla although large tumors may occupy the cortex as well .
  - ✓ Younger Age group. common in males
  - ✓ 50٪ Present With Metastases, The Behavior Is Very Aggressive.
  - ✓ Medullary variant in young black patients with sickle cell disease.
- **Gross appearance:**
  - o Infiltrative growth, gray-white which is centered in the medullary portion of the kidney and extends into the renal pelvis.
  - o Mixed tubulopapillary architecture.
  - o Lined by cuboidal with high-grade nuclei.
  - o and are surrounded by a desmoplastic reaction. The latter is an important diagnostic clue.

☒ سرطانة القناة الجامعة (قناة بيليني):

- **المظاهر السريرية:**
  - ✓ تشكل أقل من 1٪ من سرطانات الخلية الكلوية.
  - ✓ تنشأ من خلايا القناة الجامعة في اللب إلا أن الأورام كبيرة الحجم قد تشغل القشر أيضاً.
  - ✓ عند الأشخاص الأصغر سناً و شائعة عند الذكور.
  - ✓ تعطي نقائل في 50٪ من الحالات والورم ذو سلوك عدواني جداً.
  - ✓ نجد الشكل اللبي عند المرضى اليفع من العرق الأسود المصابون بداء الخلية المنجلية.
- **المظهر العياني:**
  - o يكون الورم ذو نمو ارتشاحي وأبيض رمادي يتمركز في الجزء اللبي للكلية ويمتد إلى حويضة الكلية.
  - o تراكيب أنبوبية حليمية مختلطة.
  - o تبطن بخلايا مكعبة ذات أنوية عالية الدرجة.
  - o ويحاط بارتكاس لمكونات ليفية حيث تعتبر علامة تشخيصية مهمة.

☒ Sarcomatoid Carcinoma:

- **Clinical features:**

▪ 1% of renal carcinomas have a malignant spindle cell component.
▪ Highly aggressive clinical course. Extrarenal invasion is usually present at operation.
▪ Multiple metastases of this tumor in the skeletal system have been known.
▪ Sarcomatoid changes arise infrequently in all types of renal cell carcinoma and are a decidedly ominous feature.

- **Pathologic features :**

▪ Large, infiltrative, gray-white, "fleshy".
▪ It is largely composed of spindle and/or pleomorphic tumor giant cells.
▪ The sarcomatoid component may also differentiate in the direction of cartilage and bone and it may contain osteoclast-like multinucleated giant cells.
▪ DD: Sarcoma (cytokeratin positive immunohistochemistry).
▪ The tumor, which has a white fibrous appearance and ill-defined edges, is replacing most of the organ.

☒ Renal Cell Carcinoma:

Pathologic Prognostic Parameters:

✓ Nuclear grade.
✓ Pathologic stage.
✓ Microscopic variants.
✓ Surgical margin.
✓ Renal vein invasion.
✓ Cell proliferation.

Nuclear grade:

• The system of Furhman and colleagues for the grading of renal tumors , is the most widely used.

☒ السرطانة الساركومية:

- **المظاهر السريرية:**

▪ تشكل 1% من السرطانات الكلوية التي تملك مكون من الخلايا المغزلية الخبيثة.
▪ ذات سلوك سريري عدواني بشدة. فالغزو خارج الكلوي موجود عادةً عند إجراء العمل الجراحي.
▪ وجدت نقائل متعددة للورم في الجهاز الهيكلي.
▪ تحدث التغيرات الساركومية نادراً في كل أنواع سرطانات الخلية الكلوية وتكون بإنذار سيئ قطعاً.

- **المظاهر المرضية:**

▪ ورم كبير مرتشح أبيض إلى رمادي، "لحمي".
▪ يتألف بشكل كبير من خلايا مغزلية و/أو خلايا عرطلة ورمية متعددة الأشكال.
▪ قد يتمايز المكون الساركومي أيضاً باتجاه غضاريف وعظام وقد يحوي خلايا عرطلة متعددة الأنوية شبيهة بناقضات العظم.
▪ التشخيص التفريقي: ساركوما (كيراتين خلوي إيجابي بالكيمياء النسيجية المناعية).
▪ يقوم الورم ذو المظهر الليفي الأبيض والحواف ضعيفة التحدد باستبدال معظم العضو.

☒ سرطانة الخلية الكلوية:

المعالم الإنذارية المرضية:

✓ الدرجة النووية.
✓ المرحلة المرضية.
✓ الأشكال المجهرية.
✓ الحافة الجراحية*.
✓ غزو الوريد الكلوي.
✓ تكاثر الخلايا.

الدرجة النووية:

• إن نظام فورهمان وزملاؤه لتصنيف الأورام الكلوية هو

* محدد أم لا.

- This system uses nuclear grades based on:
  - Nuclear size
  - irregularity of the nuclear membrane.
  - nucleolar prominence

Four grades are generally used.
(Furhman nuclear grade) is strongly correlated with surgical staging, but it also maintains statistical validity independently from it.

Staging of Renal Tumors - TNM classification:

- T – Primary Tumour.
- TX: Primary tumour cannot be assessed.
- T0 No evidence of primary tumour .
- T1: Tumour ≤ 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney.
- T2: Tumour > 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney.
- T3: Tumour extends into major veins or directly invades adrenal gland or perinephric tissues but not beyond Gerota fascia.
- T4 Tumour directly invades beyond Gerota fascia
- o N – Regional Lymph Nodes.
- o NX: Regional lymph nodes cannot be assessed.
- o N0: No regional lymph node metastasis .
- o N1: Metastasis in a single regional lymph node.
- o N2: Metastasis in more than one regional lymph node.
- ▪ M – Distant Metastasis.
- ▪ MX: Distant metastasis cannot be assessed.
- ▪ M0: No distant metastasis.
- ▪ M1: Distant metastasis.
- Stage grouping*:
- ♣ Stage I: T1 N0 M0.

الأكثر استخداماً.

- يستخدم هذا النظام الدرجة النووية بالاعتماد على :
  - حجم النواة.
  - عدم انتظام الغشاء النووي.
  - وضوح النويات.

تستخدم أربع درجات بشكل عام.
ترتبط (درجات فورهمان النووية) كثيراً بالمرحلة الجراحية ولكنها تعطي أيضاً مصدوقية إحصائية بشكل مستقل عنها.

مراحل الأورام الكلوية – تصنيف TNM:

- T تعني الورم البدئي.
- TX: ورم بدئي لا يمكن تقييمه.
- T0 لا دليل على وجود ورم بدئي.
- T1: الأبعاد الكبرى للورم 7سم أو أقل ويكون مقتصراً على الكلية.
- T2: الأبعاد الكبرى للورم أكثر من 7 سم ويكون مقتصراً على الكلية.
- T3: يمتد الورم إلى أوردة كبيرة أو يغزو الغدة الكظرية مباشرةً أو النسج حول الكلية دون تجاوز لفافة جيروتا.
- T4: الورم يغزو مباشرةً متجاوزاً لفافة جيروتا.
- o N: العقد اللمفية الناحية.
- o NX: العقد اللمفية الناحية لا يمكن تقييمها.
- o N0: لا يوجد نقائل للعقد اللمفية الناحية.
- o N1: نقائل إلى عقدة لمفية ناحية واحدة.
- o N2: نقائل إلى أكثر من عقدة لمفية ناحية واحدة.
- ▪ M النقائل البعيدة.
- ▪ MX: النقائل البعيدة لا يمكن تقييمها.
- ▪ M0: لا يوجد نقائل بعيدة.
- ▪ M1: يوجد نقائل بعيدة.
- تعيين المرحلة*:
- ♣ المرحلة الأولى: T1 N0 M0.

* غير مطلوب.

- ♣ Stage II : T2 N0 M0.
- ♣ Stage III : T3 N0 M0.
- ♣ T1, T2, T3 /N1 M0.
- ♣ Stage IV : T4 N0, N1 M0.
- ♣ Any T N2 M0 .
- ♣ Any T Any N M1.

- Patients who do not have distant metastases at diagnosis are given a stage on the basis of surgical findings. There are four stages:
  - ✓ **Stage I**, confined to the kidney.
  - ✓ **Stage II**, extension to perirenal fat but within Gerota's fascia .
  - ✓ **Stage III**, renal vein or vena cava involvement or regional lymph node metastases.
  - ✓ **Stage IV**, extension to adjacent organs other than adrenal or distant metastases.
- There is a close correlation between this staging system, and outcome : The 5-year survival rate following nephrectomy is[*]:
  - 60% - 80% in stage I.
  - 40% - 70% in stage II.
  - 10% - 40% in stage III.
  - and < 5% in stage IV.

✌ Nephroblastoma - Wilm's tumour:

- Is the most common primary renal tumor of childhood.
- The peak incidence is between 2 - 5 years of age, and 95% of tumors occur before the age of 10 years.
- The classic location for Wilms' tumor is the kidney. Both kidneys are equally affected, the incidence of synchronous or metachronous bilateral involvement being 5% - 10%.
- Cases of Wilms' tumor have been recorded in extrarenal sites: The retroperitoneum,

- ♣ المرحلة الثانية: T2 N0 M0 .
- ♣ المرحلة الثالثة: T3 N0 M0.
- ♣ N1 M0/T1, T2, T3.
- ♣ المرحلة الرابعة: T4 N0, N1 M0.
- ♣ Any T N2 M0.
- ♣ Any T Any N M1.

- أما المرضى الذين ليس لديهم نقائل بعيدة في وقت التشخيص فيتم تصنيفهم اعتماداً على الموجودات الجراحية؛ هناك أربع مراحل:
  - ✓ **المرحلة الأولى:** محدود بالكلية.
  - ✓ **المرحلة الثانية:** يمتد إلى النسيج الدهني حول الكلية لكن ضمن لفافة جيروتا.
  - ✓ **المرحلة الثالثة:** يشمل الوريد الكلوي أو الأجوف أو نقائل إلى العقد اللمفية الناحية.
  - ✓ **المرحلة الرابعة:** يمتد إلى أعضاء مجاورة إلى جانب الغدد الكظرية أو نقائل بعيدة.
- هناك علاقة وثيقة بين نظام المراحل هذا والنتيجة: فمعدل الحياة لمدة 5 سنوات بعد استئصال الكلية هو:[*]
  - 60-80% في المرحلة الأولى.
  - 40-70% في المرحلة الثانية.
  - 10-40% في المرحلة الثالثة.
  - أقل من 5% في المرحلة الرابعة.

✌ الورم الذرومي الكلوي - ورم ويلمز:

- يعد الورم الكلوي البدئي الأكثر شيوعاً عند الأطفال.
- ذروة الحدوث بين 2-5 سنوات من العمر و95% من الأورام تحدث قبل سن الـ 10 سنوات.
- تعد الكلية الموقع النموذجي لورم ويلمز. وتصاب كلا الكليتين بشكل متساو؛ فالإصابة ثنائية الجانب المتزامنة أو متبدلة التوقيت تشكل 5-10%.
- سجلت حالات من ورم ويلمز في مناطق خارج كلوية: الحيز خلف الصفاق والناحية العجزية العصعصية والخصية

[*] الأرقام ليست للحفظ المهم معرفة أن معدل الحياة ينخفض بتقدم المرحلة النسيجية.

sacrococcygeal region, testis, uterus, inguinal canal, and mediastinum. Some of them have arise within a teratoma.

- Nephrogenic rests (abnormally persistent foci of embryonal cells) are putative precursor lesions of Wilms tumors and are seen in the renal parenchyma adjacent to approximately 25% -40% of unilateral tumors; this frequency rises to nearly 100% in cases of bilateral Wilms tumors.

  The nephrogenic rests share genetic alterations with the adjacent Wilms tumor.

- **Molecular genetic features:**

- Wilms' tumor has been reported in monozygous twins and other familial settings.
- Conditions associated with a definite increased risk of Wilms' tumor are:
  - Wilms Aniridia Genital anomaly-Retardation (WAGR) syndrome.
  - Beckwith-Wiedemann syndrome,
  - hemi hypertrophy, and Denys-Drash syndrome.
- The genetic loci predisposing to Wilms' tumor are:
  - WTI : located in 11p13 and encoding a transcription factor that is expressed in the early development of the urogenital system.
  - WT2 : located in 11p15.5.

  A relationship has been shown between the level of expression of these genes and the microscopic features of the tumor.

- **Morphology:**

- Wilms tumor tends to present as a large, solitary, well-circumscribed mass, although 10% are either bilateral or multicentric at the time of diagnosis.
- Their size is extremely variable, with a median of 550 g.
- On cut section, the tumor is soft, homogeneous,

والرحم والقناة الإربية والمنصف. بعضها نشأ ضمن ورم عجائبي.

- إن البقايا كلوية المنشأ (بؤر غير طبيعية من خلايا جنينية) هي آفات مؤهبة افتراضياً لورم ويلمز وتشاهد في برانشيم الكلية المجاور لـ 25-40% تقريباً من الأورام أحادية الجانب. ترتفع هذه النسبة إلى 100% تقريباً في حالات ورم ويلمز ثنائي الجانب.

  تشارك البقايا كلوية المنشأ مع ورم ويلمز المجاور بالتبدلات الجينية.

- **المظاهر الجينية الجزيئية:**

- سجلت حالات ورم ويلمز عند التوائم أحادية الزيجوت وفي حالات عائلية أخرى.
- حالات تترافق مع خطر أكيد متزايد للإصابة بورم ويلمز:
  - متلازمة ويلمز والتخلف العقلي وانعدام القزحية وتشوه تناسلي.
  - متلازمة Beckwith-Wiedemann.
  - ضخامة الفتق السري ومتلازمة Denys-Drash.
- المواقع الجينية المؤهبة لحدوث ورم ويلمز هي:
  - WTI: يتوضع على الذراع القصير للصبغي 11 ويرمز لعامل انتساخ يعبر عنه في التطور الباكر للجهاز البولي التناسلي.
  - WT2: يتوضع على الذراع القصير للصبغي 11.

  تبين وجود علاقة بين مستوى تعبير هذه الجينات والمظاهر المجهرية للورم.

- **المظاهر الشكلية:**

- يظهر ورم ويلمز ككتلة كبيرة وحيدة محددة جيداً، إلا أنه في 10% من الحالات يكون إما ثنائي الجانب أو متعدد المراكز في وقت التشخيص.
- يتنوع حجم الورم كثيراً ويكون وزنه وسطياً 550 غرام.
- بالمقطع: يكون الورم ليناً ومتجانساً مسمراً إلى رمادي اللون

and tan to gray with occasional foci of hemorrhage, cyst formation, and necrosis

وُيوجد في بعض الأحيان بؤر من النزف والتشكلات الكيسية والتنخر.

- **Clinical features:**

- Large abdominal mass that may be unilateral or, when very large, may extend across the midline and down into the pelvis.
- Hematuria, pain in the abdomen after some traumatic incident.
- Intestinal obstruction and appearance of hypertension are other patterns of presentation.
- In a considerable number of these patients, pulmonary metastases are present at the time of primary diagnosis.
- Wilms tumors are characterized by recognizable attempts to recapitulate different stages of nephrogenesis.

- **المظاهر السريرية:**

- كتلة بطنية كبيرة قد تكون أحادية أو قد تمتد -عندما تكون كبيرة جداً- عبر الخط المتوسط باتجاه الأسفل إلى الحوض.
- بيلة دموية وألم في البطن بعد بعض الحوادث الرضية.
- إن الانسداد المعوي ووجود ارتفاع ضغط هي أنماط أخرى للشكاية.
- توجد النقائل الرئوية عند عدد كبير من هؤلاء المرضى في وقت التشخيص البدئي للورم.
- يتميز ورم ويلمز بمحاولته الملحوظة لإعادة مراحل مختلفة من تكون الكلية.

- **Triphasic_histologic appearance of Wilms tumor :**

1. The blastema: composed of sheets of small tightly packed blue cells with few distinctive features characterize.
2. Epithelial componentis usually in the form of abortive tubules or glomeruli.
3. Stromal cells are usually fibrocytic or myxoid in nature, although skeletal muscle differentiation is not uncommon. and cartilage, bone, and hematopoietic cells.

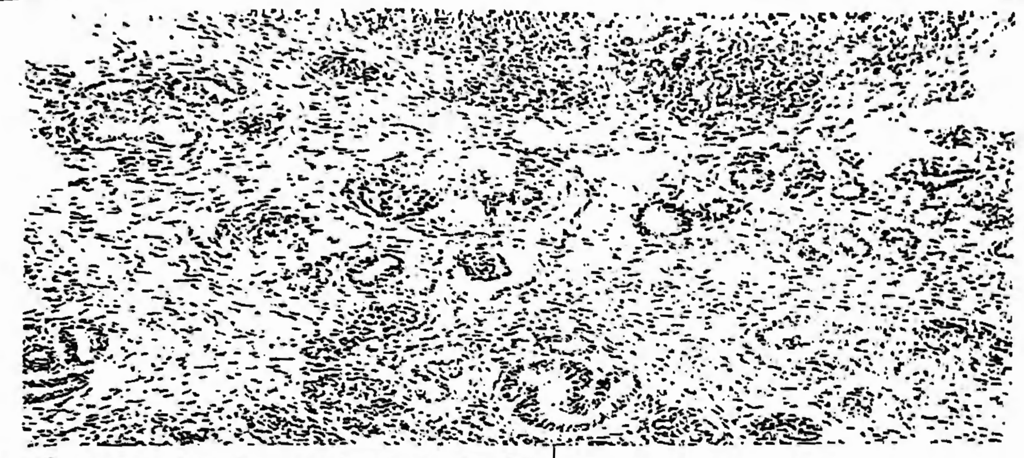
- **المظاهر النسيجية ثلاثية الأطوار لورم ويلمز:**

1. المأرمة*: تتألف من صفائح من خلايا زرقاء صغيرة متكدسة بإحكام مع مظاهر مميزة قليلة.
2. مكونات ظهارية: تكون عادة على شكل نبيبات أو كبيبات قليلة النمو.
3. خلايا سدوية: تكون عادة ذات طبيعة خلوية ليفية أو مخاطية الشكل؛ كما أن التمايز إلى عضلات هيكلية أمر غير مستبعد، وإلى غضاريف وعظم و خلايا مكونة للدم.

- 5% of tumors reveal anaplasia, defined as the presence of cells with large, hyperchromatic, pleomorphic nuclei and abnormal mitoses.
- The presence of anaplasia is the marker of unfavorable Histology in Wilms Tumor, correlates with the emergence of resistance to chemotherapy.

- 5% من الأورام تظهر كشماً يعرف بوجود خلايا ذات أنوية مفرطة التصبغ كبيرة الحجم متعددة الأشكال، وانقسامات شاذة.
- إن وجود مظاهر الكشم دلالة على مرحلة نسيجية سيئة في ورم ويلمز وترتبط بوجود مقاومة للمعالجة الكيميائية.

* خلايا جذعية غير ناضجة.



- **In advanced cases**, local spread occurs in the perirenal soft tissues. From here, the tumor may involve the adrenal glands, bowel, liver, vertebrae, and paraspinal region; the latter may result in spinal cord compression.
- Invasion of the renal vein is common, but extension into the renal pelvis or ureter is a rare.
- Metastases in regional lymph nodes are found in 15% of the cases.
- The most common sites of distant metastases are lungs, liver, and CNS.
- **Prognosis:**
  - The overall cure rate for unilateral Wilms' tumor is 80- 90%.
  - The prognostic connotations of various clinical and morphologic parameters :
- ✓ **Age:** Patients < 2 years of age have significantly fewer metastases and a better 5-year survival rate than those over 2 years.
- ✓ **Clinicopathologic staging:** is the most important prognostic determinator.
- ✓ **Size:** Tumor mass, as measured by the weight of the excised specimen, is an important determinator of outcome, especially in stage I tumors.
- ✓ **Anaplasia:** Wilms' tumors with anaplasia are referred to as having "unfavorable histology" in the sense of exhibiting a lesser response to

- **في المراحل المتقدمة:** يحدث الانتشار الموضعي للورم في النسج الرخوة حول الكلية. ولذلك فإن الورم قد يشمل الغدد الكظرية والأمعاء والكبد والفقرات والمنطقة المحيطة بالنخاع مؤدية إلى انضغاط النخاع الشوكي.
- إن غزو الوريد الكلوي شائع إلا أن امتداد الورم إلى حويضة الكلية أو الحالب نادر.
- نجد نقائل إلى العقد اللمفية الناحية في 15% من الحالات.
- الأماكن الأكثر شيوعاً للنقائل البعيدة هي الرئة والكبد والجهاز العصبي المركزي.
- **الإنذار:**
  - معدل الشفاء التام لورم ويلز أحادي الجانب 80-90%.
  - الدلالة الإنذارية للعديد من المعالم الشكلية والسريرية:
- ✓ **العمر:** المرضى بعمر أقل من سنتين يملكون نقائل أقل بشكل كبير ومعدل حياة لمدة 5 سنوات أفضل من المرضى فوق السنتين من العمر.
- ✓ **التصنيف السريري المرضي للمراحل:** يعد المقياس الإنذاري الأكثر أهمية.
- ✓ **الحجم:** كتلة الورم التي تقاس بوزن القطعة المستأصلة تعد مقياس هام للنتيجة خاصةً في أورام المرحلة الأولى.
- ✓ **الكشم:** يشار إلى ورم ويلمز الحاوي على الكشم على أنه ذو تصنيف نسيجي سيئ وذلك لميله إلى إظهار استجابة أقل للمعالجة الكيميائية.

chemotherapy.

✓ **Extensive tubular differentiation:** This is said to be a good prognostic sign

✓ **التمايز الأنبوبي الشامل:** يعتبر علامة إنذارية جيدة.

- **Therapy:**

- The current choice of therapy depends on surgical and pathologic staging.
- All stage I tumors regardless of histology and stage II tumors with "favorable histology" (i.e.,without anaplastic features) are treated with nephrectomy + chemotherapy without radiation therapy.
- Other chemotherapeutic agents and radiation therapy are added to tumors of higher staging.
- Bilateral Wilms' tumors are usually treated by biopsy followed by chemotherapy, with subsequent operation to resect the remaining tumor.

- **العلاج:**

- الخيار الراهن للعلاج يعتمد على المرحلة المرضية والجراحية.
- كل أورام المرحلة الأولى- بغض النظر عن تصنيفها النسيجي- وأورام المرحلة الثانية مع تصنيف نسيجي جيد (بدون مظاهر كشم) تعالج باستئصال الكلية مع معالجة كيميائية وبدون معالجة إشعاعية.
- تضاف عوامل علاجية كيميائية أخرى ومعالجة إشعاعية للأورام ذات المراحل المتقدمة.
- أورام ويلمز ثنائية الجانب تعالج عادة بأخذ خزعة وتتبع بمعالجة كيميائية مع عملية جراحية لاحقة لاستئصال الورم المتبقي.

قدّمتها لكم:

جود حلو

المحاضرتان الرابعة والأخيرة:

Tumors of the Urinary Bladder and Collecting System

(Renal Calyces, Renal Pelvis, Ureter, and Urethra)

- The entire urinary collecting system from renal pelvis to urethra is lined with transitional epithelium, so its epithelial tumors assume similar morphologic patterns.
- Tumors in the collecting system above the bladder are relatively uncommon; those in the bladder, however, are an even more frequent cause of death than are kidney tumors.
- In the individual case, a small lesion in the ureter, for example, may cause urinary outflow obstruction and have greater clinical significance than a much larger mass in the capacious bladder.
- **Classification :**

Several classification systems of bladder transitional cell carcinoma have been proposed over the years. Its main features are:

1. The division of the neoplastic lesions into: Non-papillary (flat) and papillary.
2. The separate evaluation of the papillary neoplasms for grade (based on architecture and cytology).
3. Evaluation of invasiveness (divided into lamina propria and muscularis propria levels).

- **Morphology:**

- The gross patterns of urothelial tumors vary from purely papillary to nodular or flat.
- Papillary lesions appear as red, elevated excrescences varying in size from less than 1 cm to large masses up to 5 cm in diameter.
- Multicentric origins may produce separate tumors.
- The histologic changes encompass a spectrum

أورام المثانة البولية والجهاز الجامع

(الكؤوس الكلوية، الحويضة الكلوية، الحالب، الإحليل)

- يبطن كامل الجهاز الجامع البولي من الحويضة الكلوية إلى الإحليل بظهارة انتقالية لذلك تأخذ أورامها الظهارية نماذج شكلية متشابهة.
- إن أورام الجهاز الجامع فوق مستوى المثانة غير شائعة نسبياً؛ أما أورام المثانة فهي مسبب للموت أكثر شيوعاً من أورام الكلية.
- في الحالة الفردية قد تسبب آفة صغيرة في الحالب على سبيل المثال انسداد التدفق البولي، وتبدي أهمية سريرية أكثر من كتلة بحجم أكبر بكثير في جوف المثانة.
- **التصنيف:**

تم اعتماد العديد من أنظمة التصنيف لسرطانة الخلية الانتقالية في المثانة على مدى السنين. معالمها الأساسية:

1. تقسيم الآفات الورمية إلى : غير حليمية (مسطحة) وحليمية.
2. التقييم المنفصل للأورام الحليمية بالدرجات (اعتماداً على البنية وعلم الخلايا).
3. تقييم الغزو (يقسم إلى مستويات الصفيحة المخصوصة والعضلية).

- **المظاهر الشكلية:**

- تتراوح النماذج العيانية لأورام الظهارة البولية من حليمية صرفة إلى عقيدية أو مسطحة.
- تظهر الآفات الحليمية كنتوءات مرتفعة حمراء مختلفة في أحجامها من اقل من 1سم إلى كتل كبيرة تصل أقطارها إلى 5 سم.
- قد تسبب المصادر عديدة المراكز أورام منفصلة.
- تشمل التغيرات النسيجية طيف من الحليموم الحميد إلى

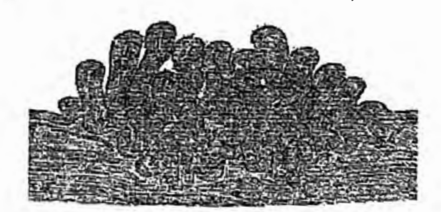
٣٦ ص

from benign papilloma to highly aggressive anaplastic cancers.

السرطانات الكشمية عالية العدوانية.



Papilloma—
papillary carcinoma



Invasive
papillary carcinoma



Flat noninvasive
carcinoma (CIS)



Flat invasive
carcinoma

- **WHO/ISUP classification:**

1. Non-invasive urothelial neoplasias:
   - o <u>Papillary Urothelial Lesions:</u>
     - ✓ Urothelial papilloma:
       - ▪ Inverted urothelial papilloma.
       - ▪ Exophytic urothelial papilloma.
     - ✓ Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (PUNLMP).
     - ✓ Papillary urothelial carcinoma, low grade.
     - ✓ Papillary urothelial carcinoma, high grade.
   - o <u>Flat Urothelial Lesions:</u>
     - ✓ Urothelial carcinoma in situ.
2. Invasive urothelial neoplasias.

- **تصنيف منظمة الصحة العالمية والاتحاد الدولي لأمراض الجهاز البولي:**

1. الأورام الظهارية البولية غير الغازية:
   - o <u>الآفات الظهارية البولية الحليمية:</u>
     - ✓ الحليموم الظهاري البولي:
       - ▪ الحليموم الظهاري البولي المقلوب.
       - ▪ الحليموم الظهاري البولي خارجي التثبت.
     - ✓ الأورام الظهارية البولية الحليمية ذات احتمال الخباثة المنخفض.
     - ✓ سرطانة الظهارة البولية الحليمية منخفضة الدرجة.
     - ✓ سرطانة الظهارة البولية الحليمية عالية الدرجة.
   - o <u>الآفات الظهارية البولية المسطحة:</u>
     - ✓ سرطانة الظهارة البولية اللابدة.
2. الأورام الظهارية البولية الغازية.

- **General and clinical features:**

➢ Transitional cell carcinoma (also known as <u>urothelial carcinoma</u>, a synonym which is currently favored) comprises approximately <u>90%</u> of all primary tumors of the bladder.

➢ Most patients over the age of <u>50 years</u>.

➢ But they can also occur in <u>younger adults</u> and <u>children</u>. The latter tend to be <u>low-grade</u>, indolent neoplasms.

- **المظاهر السريرية والعامة:**

• تشكل سرطانة الخلية الانتقالية (تعرف أيضاً بسرطانة الظهارة البولية كمرادف مفضل حالياً) <u>90%</u> تقريباً من كل الأورام البدئية للمثانة.

• معظم المرضى فوق الـ<u>50 من العمر</u>.

• قد تحدث عند <u>البالغين الأصغر سناً والأطفال</u>؛ حيث تميل عندهم لتكون أورام غير مؤلمة <u>بدرجة منخفضة</u>.

➢ Men are affected more often than women (2-3:1 M:F ratio), and whites more often than blacks .

- **Clinical Features:**

- Gross or microscopic hematuria (most common form of presentation).
- Urinary tract infection.
- Dysuria is more often seen with high-grade tumors, perhaps because of involvement of the bladder wall.

- **Risk factors:**

× Tobacco smoking:

➢ Is the major established risk factor of bladder cancer.

➢ The risk of bladder cancer attributed to tobacco smoking is 66% for men and 30% for women.

➢ The relative risk of bladder cancer in smokers is 2-6 fold that of non-smokers.

× Occupational exposure:

➢ Causes up to 25% of all bladder tumors.

➢ High rates among men employed in the aniline dye industry.

➢ Subsequent research among dyestuffs workers identified the aromatic amines benzidine and 2-naphthylamine, as bladder carcinogens.

× Chronic infections:

➢ Chronic cystitis caused by Schistosoma haematobium is an established cause of bladder cancer.

➢ The resultant bladder tumors are usually squamous cells carcinomas.

× Medicinal drugs:

➢ Phenacetin : chronic abuse of analgesics containing phenacetin greatly enhance the risk of developing urothelial cancer of the renal pelvis, ureter and bladder.

• يصاب الرجال أكثر من النساء بنسبة 2-3 :1 والعرق الأبيض أكثر من الأسود.

- **المظاهر السريرية:**

- بيلة دموية عيانية أو مجهرية (الشكل الأكثر شيوعاً للشكاية).
- إنتان السبيل البولي.
- عسر التبول: ويشاهد أكثر في الأورام ذات الدرجات العالية ربما بسبب إصابة جدار المثانة.

- **عوامل الخطر:**

× التبغ:

➢ عامل الخطر الرئيسي المؤكد لسرطانات المثانة.

➢ خطر الإصابة بسرطان المثانة المنسوب لتدخين التبغ 66% للرجال و30% للنساء.

➢ الخطر النسبي للإصابة بسرطان المثانة عند المدخنين 2-6 اضعاف الخطر النسبي عند غير المدخنين.

× التعرض المهني:

➢ يسبب 25% من كل أورام المثانة.

➢ معدلات مرتفعة عند الرجال العاملين في صناعة الأصبغة الأنيلينية.

➢ أكدت دراسات لاحقة عند العاملين بالأصبغة ان الأمينات العطرية: بنزيدين و2- نفتيل أمين مسرطنة للمثانة.

× الإنتانات المزمنة:

➢ التهاب المثانة المزمن بالمنشقات الدموية سبب مؤكد لسرطان المثانة.

➢ أورام المثانة الناتجة هي سرطانات شائكة الخلايا عادةً.

× الأدوية الطبية:

➢ فيناسيتين: الاستخدام المفرط المزمن للمسكنات الحاوية على الفيناسيتين تزيد بشكل كبير خطر تطور سرطانة الظهارة البولية في حويضة الكلية والحالب والمثانة.

- ➢ The relative risk has been estimated in the range of 2.4 to more than 6.
- ➢ Cyclophosphamide has been reported to be associated with an increased risk of squamous cell carcinomas and sarcomas, especially leiomyosarcomas.
- ➢ Arsenic: Several studies showed that use of drinking water containing chlorination ,by products or contaminated by arsenic may increase risk of bladder cancer.

- ➢ تم تقدير الخطر النسبي بمجال 2.4 إلى أكثر من 6.
- ➢ تبين أن سيكلوفوسفاميد مرتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطانات الخلية الشائكة والأغران خاصةً الغرن العضلي الأملس.
- ➢ الزرنيخ: بينت دراسات عديدة أن شرب الماء الخاضع للكلورة أو المفلتر أو الملوث بالزرنيخ قد يزيد خطر الإصابة بسرطان المثانة.

Papillary Urothelial Lesions

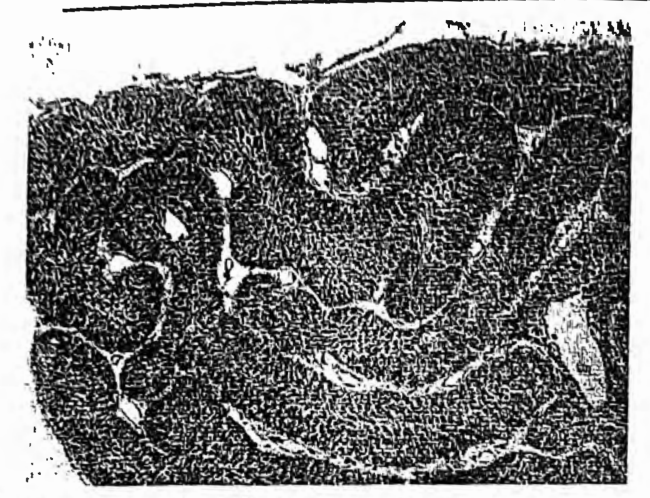
الآفات الظهارية البولية الحليمية

☒ Inverted urothelial papilloma:

- **Clinical:**
  - Rare benign urothelial neoplasm.
  - < 1% of urothelial tumors.
  - Occurs in elderly patients (60-70 years), with male predominance (M : F = 6 : 1).
  - It is usually solitary.
  - Presents with hematuria and irritative symptoms.
  - Usually located in the region of the trigone.
  - Cystoscopy reveals a polypoid and usually pedunculated lesion of smooth contours.
- **Microscopically:**
  - o Invagination of anastomosing cords, columns, and trabeculae extend down into the lamina propria.
  - o Papillae are absent, and connective tissue is very scanty.
  - o Peripheral palisading of basaloid cells tumor cells.
  - o No recurrence after complete excision.
  - o No predisposes to the development of carcinoma.

☒ الحليموم الظهاري البولي المقلوب:

- **سريرياً:**
  - ورم ظهاري بولي حميد نادر.
  - أقل من 1% من الأورام الظهارية البولية.
  - يصيب المرضى الكبار بالسن (60-70 سنة) مع رجحان لإصابة الذكور بنسبة (1:6).
  - تكون عادةً وحيدة.
  - تتظاهر ببيلة دموية وأعراض تهيجية.
  - تتوضع عادةً في منطقة المثلث.
  - يظهر تنظير المثانة بوليباً وآفة معنقة عادةً ذات حدود ملساء.
- **مجهرياً:**
  - o انغلافات للحبال التفاغرية والأعمدة والترابيق تمتد للأسفل حتى الصفيحة المخصوصة.
  - o
  - o الحليمات غائبة؛ والنسيج الضام ضئيل جداً.
  - o توضع محيطي بشكل سياج البستان للخلايا شبه القاعدية الورمية.
  - o لا يوجد نكس بعد الاستئصال التام.
  - o لا يوجد تاهب للتطور إلى سرطانة.



The proliferation has a festoon-like quality and is located below a flat epithelium.

التكاثر يأخذ شكل تطاريف (حبل من زهور أو أشرطة أو أعلام متدلٍ بين نقطتين على سبيل الزينة) ويتوضع أسفل ظهارة مسطحة.

☒ Exophytic Urothelial papilloma:

- <1% of bladder tumors, and are usually seen in younger patients.
- May present with painless hematuria.
- Cystoscopy: Exophytic solitary papillary small lesion (<2 cm). The individual finger-like papillae have a central core of loose fibrovascular tissue covered by epithelium that is histologically identical to normal urothelium (<7 cell layers).
- Recurrences and progression rarely occur, yet patients still need long-term follow-up.

☒ الحليموم الظهاري البولي خارجي التنبت:

- اقل من 1% من أورام المثانة، يشاهد عادةً عند المرضى الأصغر سناً.
- قد تتظاهر ببيلة دموية غير مؤلمة.
- تنظير المثانة: آفة صغيرة حليمية وحيدة خارجية التنبت (أقل من 2 سم)، الحليمات إصبعية الشكل الفردية لها محور مركزي من نسيج ليفي وعائي يغطى بظهارة تكون مطابقة نسيجياً للظهارة الطبيعية (أقل من 7 طبقات).
- من النادر أن يحدث النكس والترقي، ومع ذلك يحتاج المرضى لمتابعة مديدة.

☒ Papillary Urothelial Neoplasms of Low Malignant Potential (PUNLMPs):

- TCC/ G1* (WHO) 1974 classification.
- Share many histologic features with papilloma, the only differences being:
  - Either thicker urothelium (>7 cell layers).
  - Or diffuse nuclear enlargement in PUNLMPs.
- Lacks mitotic figures, or prominent nucleoli.
- Cystoscopy: single or multiple exophytic papillary masses tend to be larger than papillomas.

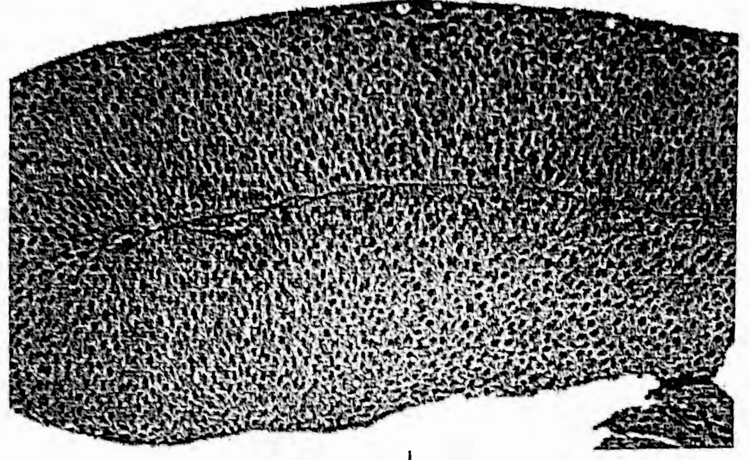
☒ الأورام الظهارية البولية الحليمية ذات احتمال الخباثة المنخفض:

- سرطانة الخلية الانتقالية من الدرجة الأولى* (تصنيف منظمة الصحة العالمية 1974).
- تتشارك مع الحليموم بالعديد من المظاهر النسيجية والاختلاف الوحيد هو:
  - إما ظهارة بولية أسمك (أكثر من 7 طبقات).
  - أو ضخامة نووية منتشرة في الأورام الظهارية البولية الحليمية ذات احتمال الخباثة المنخفض.
- تفتقر للأشكال الانقسامية أو نويات واضحة.
- تنظير المثانة: كتل حليمية خارجية التنبت مفردة أو متعددة تميل لأن تكون أكبر من الأورام الحليمية.

* Transitional Cell Carcinoma/ Grade1.

- **Prognosis:**
  - ✓ May recur with the same morphology or new papillary urothelial carcinoma.
  - ✓ Low risk for invasion and metastasis.

- **الإنذار:**
  - ✓ قد ينكس بنفس المظاهر الشكلية أو بسرطانة ظهارية بولية حليمية جديدة.
  - ✓ خطورة الغزو وإعطاء النقائل منخفضة.



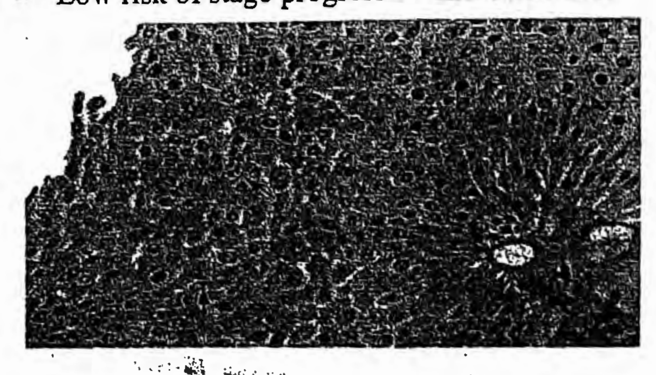
☒ Low-grade papillary urothelial carcinomas:

- TCC/ G2.*
- Characterized by some degree of architectural irregularity and discohesion.
- Disorderly maturation with variable loss of superficial cells.
- Increased nuclear atypia and mitotic figures predominantly toward the base.
- Loss of cytoplasmic homogeneity and clearing.
- **Prognosis:**
  - High risk of tumor recurrence.
  - Low risk of stage progression and metastasis.

☒ السرطانات الظهارية البولية الحليمية منخفضة

الدرجة:

- سرطانة الخلية الانتقالية من الدرجة الثانية.*
- تتميز بدرجة من عدم انتظام بنيوي وفقدان الترابط.
- النضوج الشاذ مع فقدان مختلف للخلايا السطحية.
- زيادة اللانمطية النووية و الأشكال الانقسامية خاصةً باتجاه القاعدة.
- فقدان التجانس والشفافية الهيولية.
- **الإنذار:**
  - خطر عالي لنكس الورم.
  - خطر منخفض لترقي مرحلة الورم و إعطاء نقائل.



mitotic figures *(arrows)*.

* Transitional Cell Carcinoma/ Grade 2.

☒ High-grade papillary urothelial cancers:

- TCC/ G3.
- Loss of normal architectural arrangement of cells.
- Tumor cells may be dyscohesive with large hyperchromatic nuclei and and loss of polarity.
- Mitotic figures, including atypical ones, are frequent.
- **Prognosis:**
  - High tumor recurrence rate.
  - Have a much higher incidence of invasion into the muscular layer.
  - High risk of stage progression and metastasis.
- **In most analyses:**
  - < 10% of low-grade cancers invades, but as many as 80% of high-grade urothelial carcinomas are invasive.
  - Aggressive tumors may extend not only into the bladder wall, but, in more advanced stages, invade the adjacent prostate, seminal vesicles, ureters, and retroperitoneum.
- Some tumors produce fistulous communications to the vagina or rectum.
- About 40% of these deeply invasive tumors metastasize to regional lymph nodes.
- Hematogenous dissemination, principally to the liver, lungs, and bone marrow, may result

☒ سرطانة الظهارية البولية الحليمية عالية الدرجة:

- سرطانة الخلية الانتقالية من الدرجة الثالثة.
- فقدان الترتيب الهندسي الطبيعي للخلايا.
- قد تكون الخلايا الورمية غير مترابطة ولها أنوية كبيرة مفرطة التصبغ وفقدان القطبية.
- الأشكال الانقسامية بما فيها اللا نمطية شائعة.
- **الإنذار:**
  - نسبة عالية لنكس الورم.
  - نسبة غزو الطبقة العضلية أكبر بكثير.
  - خطر عالي لترقي مرحلة الورم وإعطاء النقائل.
- **في معظم التحاليل:**
  - اقل من 10% من السرطانات منخفضة الدرجة تغزو إلا أن 80% من سرطانات الظهارية البولية عالية الدرجة غازية.
  - قد تمتد الأورام العدوانية ليس فقط إلى جدار المثانة وإنما تغزو في المراحل الأكثر تقدماً البروستات المجاورة والحويصلين المنويين والحالبين والحيز خلف الصفاق.
- تشكل بعض الأورام اتصالات ناسورية إلى المهبل أو المستقيم.
- حوالي 40% من هذه الأورام الغازية بعمق تعطي نقائل إلى العقد اللمفية الناحية.
- قد ينجم انتشار دموي خاصةً إلى الكبد والرئتين ونقي العظم.

Flat Urothelial Lesions

☒ Carcinoma in situ (CIS) or flat urothelial carcinoma :

- Is defined by the presence of cytologically malignant cells within a flat urothelium.
- Usually associated with concurrent or prior history of urothelial carcinoma, especially common in

الآفات الظهارية البولية المسطحة

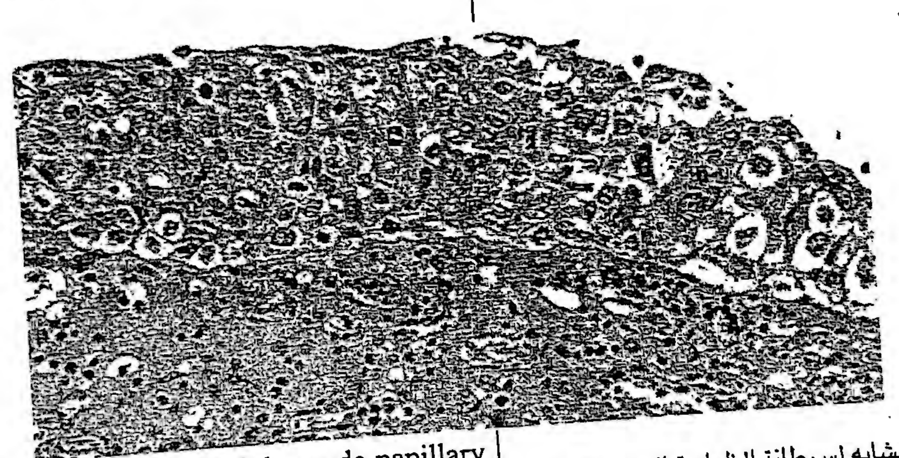
☒ السرطانة اللابدة أو سرطانة الظهارية البولية المسطحة:

- تعرف بوجود خلايا خبيثة من الناحية الخلوية ضمن ظهارة بولية مسطحة.
- تترافق عادةً بقصة متزامنة أو سابقة من سرطانة ظهارية بولية، شائعة خاصةً في الآفات عالية الدرجة.

high-grade lesions

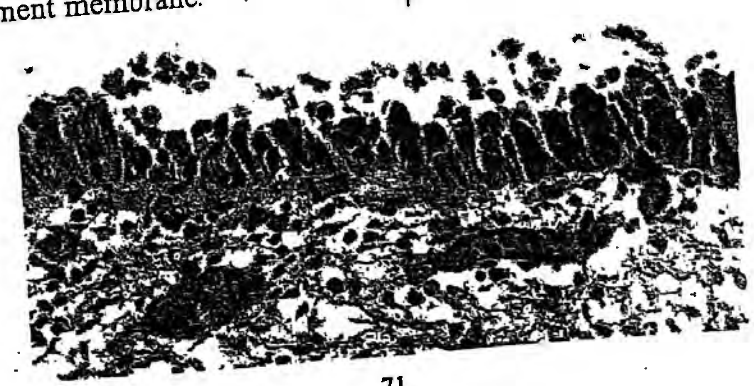
- **Cystoscopy:** area of mucosal reddening, granularity, or thickening without producing an evident intraluminal mass.
- It is commonly multifocal and may involve most of the bladder surface and extend into the ureters and urethra.
- If untreated, 50% -75% of CIS cases progress to muscle-invasive cancer.
- CIS may range from full-thickness cytologic atypia to scattered malignant cells in an otherwise normal urothelium, the latter termed pagetoid spread.

- **تنظير المثانة:** مناطق من احمرار المخاطية أوالتحبب او السماكة دون أن تشكل كتلة واضحة داخل اللمعة.
- من الشائع ان تكون متعددة البؤر وقد تشمل معظم سطح المثانة وتمتد إلى الحالبين والإحليل.
- إذا لم تعالج فإن 50-75% من حالات السرطانة اللابدة تترقى إلى سرطانة غازية للعضلات.
- قد تتراوح السرطانة اللابدة من اللانمطية الخلوية في كامل السماكة إلى خلايا خبيثة مبعثرة ومنتشرة في ظهارية طبيعية نوعاً ما (انتشار باجيت).



- A common feature similar to high-grade papillary urothelial carcinoma is the lack of cohesiveness, which leads to the shedding of malignant cells into the urine.
- When shedding is widespread, it may result in a denuded urothelium with only a few CIS cells clinging to the basement membrane.

- هناك مظهر شائع مشابه لسرطانة الظهارية البولية الحليمية عالية الدرجة و هو نقص ترابط الخلايا الذي يؤدي إلى تساقط الخلايا الخبيثة في البول.
- عندما يكون التساقط واسعاً قد يؤدي إلى ظهارية مُعرّاة مع القليل فقط من خلايا السرطانة اللابدة الملتصقة بالغشاء القاعدي.



Invasive urothelial cancer

- **Clinical:**
- Usually high-grade malignant urothelial neoplasm, stage T1-T4.
- Risk factors and cytogenetic abnormalities similar to those of papillary carcinoma.
- **Macroscopic:**

Appears as a nodular or ulcerative mucosal lesion with infiltration of the tumor down toward the muscularis.

- **Grading:**

Most invasive carcinomas are high grade.

- **Microscopic:**
  - o Islands and trabeculae of tumor cells infiltrating into the lamina propria and muscularis propria.
  - o Large round cells with hyperchromatic, pleomorphic irregular nuclei.
  - o Mitotic figures are numerous.
  - o The most important element in pathologic evaluation of urothelial cancer is the presence and extent of invasion.
- **Depth of Invasion (AJCC/UICC):**[*]
- T: Primary tumor.
- TX: Primary tumor cannot be assessed.
- TO: No evidence of primary tumor.
- Ta: Noninvasive, papillary.
- Tis: Carcinoma in situ : noninvasive, "flat tumor".
- T1: Tumor invades Lamina propria.
- T2: Tumor invades muscle:
  - ✓ pT2a: Tumor invades superficial muscle (inner half).
  - ✓ pT2b: Tumor invades deep muscle (outer half).
- T3: Tumor invades perivesical tissue:

سرطانة الظهارية البولية الغازية

- **سريرياً:**
- تكون عادةً أورام ظهارية بولية خبيثة عالية الدرجة، مرحلة T1- T4.
- عوامل الخطر والشذوذات الخلوية الوراثية شبيهة بتلك الموجودة في السرطانات الحليمية.
- **عيانياً:**

تظهر كآفة مخاطية عقيدية أو تقرحية مع ارتشاح الورم إلى الأسفل باتجاه الطبقة العضلية.

- **درجة الورم:**

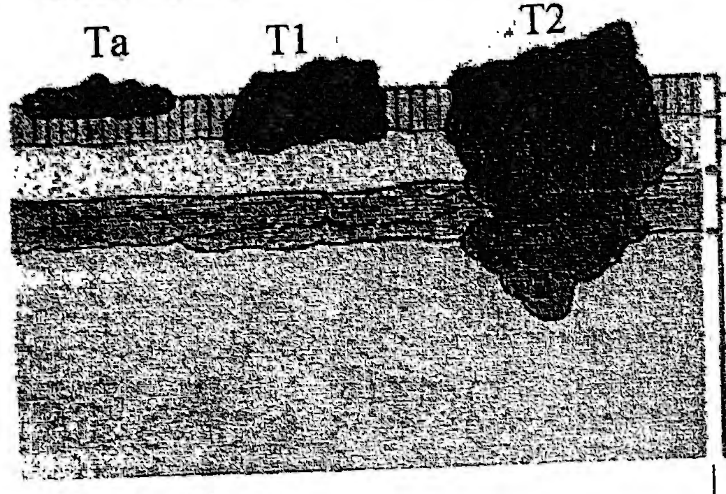
تكون معظم السرطانات الغازية عالية الدرجة.

- **مجهرياً:**
  - o جزر وترابيق من الخلايا الورمية المرتشحة إلى الصفيحة المخصوصة والعضلية.
  - o خلايا كبيرة مدورة ذات أنوية غير منتظمة مفرطة التصبغ متعددة الأشكال.
  - o تعدد الأشكال الانقسامية.
  - o العنصر الأكثر أهمية في التقييم المرضي لسرطانة الظهارية البولية هو وجود وامتداد الغزو.
- **عمق الغزو:**[*]
- T: الورم البدئي.
- TX: لا يمكن تقييم الورم البدئي.
- TO: لا دليل على وجود ورم بدئي.
- Ta: غير غازي، حليمي.
- Tis: سرطانة لابدة: ورم غير غازي، مسطح.
- T1: يغزو الورم الصفيحة المخصوصة.
- T2: يغزو الورم العضلات:
  - ✓ pT2a: يغزو الورم العضلات السطحية (النصف الداخلي).
  - ✓ pT2b: يغزو الورم العضلات العميقة (النصف الخارجي).
- T3: الورم يغزو النسيج حول المثانة:

[*] American Joint Committee on Cancer/ International Union against Cancer.

✓ pT3a: Microscopic extra-vesicle invasion.
✓ pT3b: Grossly apparent extra-vesicle invasion.
- T4: Tumor invades any of the following : prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall.

✓ pT3a: غزو مجهري خارج المثانة.
✓ pT3b: غزو خارج المثانة واضح عيانياً.
- T4: الورم يغزو أياً مما يلي: البروستات، الرحم، المهبل، جدار الحوض، جدار البطن.



تحديد الورم البدئي

Definition of primary tumor (T) :
1. Epithelium
2. subepithelial connective tissue
3. urethral muscle
4. urogenital diaphragm

- **Bladder Biopsy:**
1. Grade.
2. Configuration (papillary or solid).
3. Depth of penetration.
4. Presence of muscle.*
5. Lymphatic invasion.
6. Blood vessel invasion.
7. Changes in adjacent mucosa if present.

- **Prognosis:** is related to many parameters:
1. Stage:
➤ The most important prognostic determinator, The sharp decrease in survival associated with invasion of the muscle wall is possibly a result of the access that the tumor thus gains into the rich vascular network present at this level.
➤ The importance of this feature makes it imperative for the pathologist to state whether there is muscle in a biopsy specimen and, if so, whether it is invaded by tumor.

- **خزعة المثانة:**
1. الدرجة.
2. الشكل (حليمي أو صلب).
3. عمق الاختراق.
4. وجود العضلات.*
5. الغزو اللمفاوي.
6. غزو الأوعية الدموية.
7. التغيرات في المخاطية المجاورة إن وجدت.

- **الإنذار:** يتعلق بعدة معايير:
1. المرحلة:
➤ المحدد الإنذاري الأكثر أهمية، فالانخفاض الحاد في البقيا المرتبط بغزو جدار العضلات قد يكون نتيجة للمرحلة التي يصل الورم فيها إلى الشبكة الوعائية الغزيرة الموجودة في هذا المستوى.
➤ إن أهمية هذا المظهر تجعله ضروري لأخصائي التشريح المرضي ليقرر فيما إذا كان هناك عضلات في عينة الخزعة وفي حال وجودها يقرر فيما إذا كان الورم غازياً لها.

* مصابة أم غير مصابة.

2. **Microscopic grade:**
This is related to the stage, in the sense that most grade I and II tumors are superficial, whereas many grade III and IV tumors are deeply invasive

3. **Patient's age:**
The few tumors presenting during the first two decades of life are usually well differentiated and noninvasive and are therefore associated with an excellent prognosis.

4. **Location:**
Tumors of the bladder neck are associated with a poorer prognosis . Tumors of the bladder dome tend to present as higher-grade lesions, whereas tumors of the ureteric orifices and lateral walls tend to be of lower grade.

5. **Abnormalities in the remaining bladder mucosa:**
The presence of smaller, independent tumors (CIS or dysplastic changes) away from the main tumor mass is related to a high recurrence rate.

- **The treatment for bladder cancer:**

➢ Depends on the grade, stage, and whether the lesion is flat or papillary.

➢ Grades I and II tumors without muscle invasion usually are treated initially with transurethral resection (TUR); this is sometimes supplemented with intravesical chemotherapy or radiation therapy, especially in cases of multiple or recurrent tumors.
Patients are closely followed with periodic cystoscopies and urine cytologies for the rest of their lives to detect recurrence.

➢ Grades III and IV tumors, tumors with muscle invasion irrespective of grade, and tumors resistant to conservative therapy are generally best treated by radical cystectomy, with or without preoperative radiation therapy or chemotherapy.

2. **الدرجة المجهرية:**
تكون مرتبطة بالمرحلة، بمعنى أن معظم الأورام من الدرجة الأولى والثانية سطحية بينما تكون العديد من الأورام في الدرجة الثالثة والرابعة غازية بعمق

3. **عمر المريض:**
الأورام القليلة التي تحدث خلال أول عقدين من الحياة تكون عادةً جيدة التمايز وغير غازية ولذلك تترافق بإنذار ممتاز.

4. **الموقع:**
تترافق أورام عنق المثانة بإنذار أسوأ؛ أما أورام قبة المثانة تميل لتكون آفات بدرجات أعلى من الخباثة، بينما تكون أورام الفوهات الحالبية والجدر الجانبية بدرجات أقل.

5. **الشذوذات في مخاطية المثانة المتبقية:**
وجود أورام مستقلة أصغر حجماً (سرطانة لابدة أو تغيرات ثدنية) بعيدة عن كتلة الورم الأساسية تكون مرتبطة بمعدل نكس عالي.

- **علاج سرطان المثانة:**

➢ يعتمد على الدرجة والمرحلة وفيما إذا كانت الآفة مسطحة أم حليمية.

➢ أورام الدرجة الأولى والثانية بدون غزو للعضلات تعالج عادةً بالاستئصال عبر الإحليل أولاً، يضاف إليها أحياناً معالجة كيميائية داخل المثانة أو معالجة شعاعية خاصةً في حالات الأورام الناكسة أو المتعددة.
يُتابَع المرضى عن كثب بتنظير المثانة الدوري وفحص الخلايا في البول لبقية حياتهم لكشف النكس.

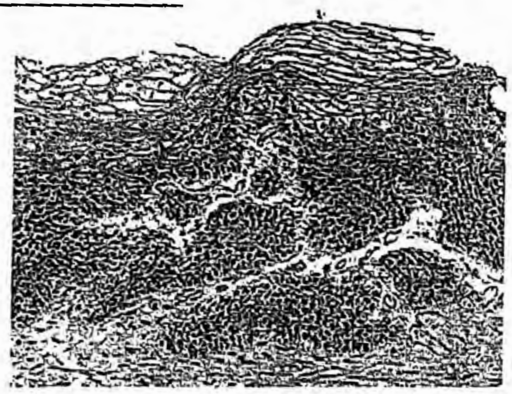
➢ الأورام من الدرجة الثالثة أو الرابعة: الأورام الغازية للعضلات بغض النظر عن درجتها والأورام المقاومة للعلاج المحافظ أفضل ما تعالج عادةً باستئصال المثانة الجذري مع أو بدون معالجة شعاعية أو كيميائية قبل العمل الجراحي.

☒ Squamous cell carcinomas:

- 5% of all malignant bladder tumors.
- Associated with infection by Schistosoma haematobium, consequently, represents >70% of bladder carcinomas in endemic countries.
- **Other risk factors include:**
  - Chronic cystitis with marked squamous metaplasia.
  - Exstrophy, defunctionalized bladder, lithiasis, chronic indwelling catheters, and prolonged medication with cyclophosphamide.
- Focal squamous cell changes are common in high-grade urothelial carcinoma.
- **Grossly**, these tumors are usually large, ulcerated, and necrotic.
- **Microscopically**, most are poorly differentiated and have nearly always invaded the muscle at the time of diagnosis.

☒ سرطانة الخلية الشائكة:

- 5٪ من كل اورام المثانة الخبيثة.
- تترافق بالإنتان بالمنشقات الدموية وبالتالي تشكل أكثر من 70٪ من سرطانات المثانة في البلدان المستوطنة.
- **تشمل عوامل الخطر الأخرى:**
  - التهاب المثانة المزمن مع حؤول شائك واضح.
  - المثانة المنقلبة غيروظيفية والتحصي والقثطار المستقر المزمن والعلاج طويل الأمد بالسيكلوفوسفاميد.
- التغيرات الخلوية الشائكة البؤرية شائعة في سرطانات الظهارية البولية عالية الدرجة.
- **عيانياً:** تكون هذه الأورام كبيرة عادةً ومتقرحة ومتنخرة.
- **مجهرياً:** معظمها قليلة التمايز وتكون قد غزت العضلات في وقت التشخيص دائماً تقريباً.

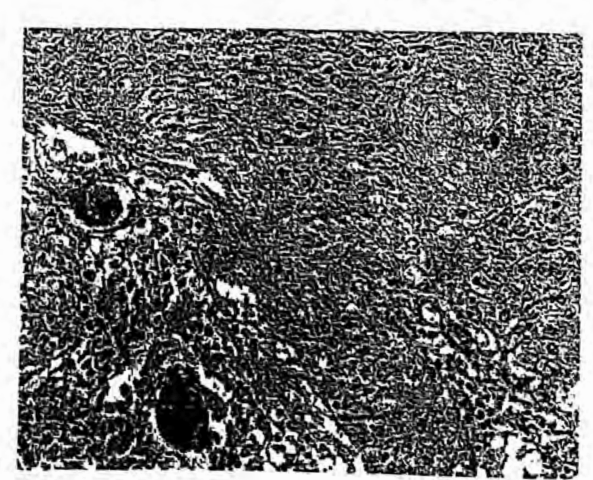


Invasive Squamous cell carcinoma with Calcified Schistosoma haematobium eggs

سرطانة الخلية الشائكة الغازية مع بيوض متكلسة للبلهارسيا الدموية.

Squamous metaplasia:
This is commonly seen in biopsy material from the trigone in women. Notice the glycogencontaining squamous cells

حؤول شائك:
يشاهد عادة في خزعة من مثلث المثانة عند النساء .
لاحظ الخلايا الشائكة الحاوية على الغليكوجين.



- **Prognosis:**
  - Very poor regardless of the degree of differentiation.

  The 5-year survival rate was 37% for patients with submucosal or muscular invasion and 13%* for those with perivesical invasion.

☒ Adenocarcinoma:

- Uncommon malignant glandular neoplasm, 1- 2% of bladder cancer.
- M : F = 2:1, elderly patients (mean age = 58 years).
- Most develop from sequential changes in the surface transitional epithelium initiated by chronic inflammation from Brunn's islands, to cystitis glandularis and cystica intestinal metaplasia, and finally, to adenocarcinoma, which is usually mucin secreting.
- The tumors arising on this basis are usually located in the trigone area
- Other arise in bladders with exstrophy, in diverticula or at the dome of the bladder from Urachal remnants.*
- **Presenting symptoms** similar to other bladder carcinomas (hematuria and irritative symptoms) but also demonstrates mucosuria in up to 25% of cases.
- **Prognosis:**
  - × Advanced cancer stage at presentation.
  - × No prognostic difference between urachal and non-urachal adenocarcinoma.

Non-urachal adenocarcinoma:

- **Location:** bladder trigone and lateral wall.

- **الإنذار:**
  - منخفض جداً بغض النظر عن درجة التمايز.

  معدل البقيا لـ 5 سنوات 37% عند المرضى الذين لديهم غزو لتحت المخاطية أو العضلية و13%* عند المرضى الذين لديهم غزو حول المثانة.

☒ السرطانة الغدية:

- أورام غدية خبيثة غير شائعة؛ 1-2% من سرطانات المثانة.
- يصيب المرض الذكور أكثر من الإناث (بنسبة الضعف)؛ والكبار بالسن (العمر الوسطي 58 سنة).
- يتطور معظمها من تغيرات متتالية في الظهارة الانتقالية السطحية تبدأ بالتهاب مزمن من جزر برون، إلى التهاب مثانة غدي و حؤول معوي كيسي وأخيراً إلى سرطانة غدية التي تكون عادةً مفرزة للمخاط.
- الأورام التي تتشكل وفق هذه القاعدة تتوضع عادةً في منطقة المثلث.
- وتنشأ الأورام الأخرى في المثانة مع انقلابها للخارج في الرتوج أو في قبة المثانة من البقايا المريطائية.*
- **الأعراض** التي يراجع بها المريض مشابهة لتلك في سرطانات المثانة الأخرى (بيلة دموية وأعراض تهيجية) إلا أنها تتظاهر أيضاً ببيلة مخاطية في 25% من الحالات.
- **الإنذار:**
  - × مرحلة متقدمة للسرطان وقت الشكاية.
  - × لا يوجد تغير إنذاري بين السرطانة الغدية المريطائية وغير المريطائية.

السرطانة الغدية غير المريطائية:

- **الموقع:** مثلث المثانة والجدر الجانبية.

---

* الرقم غير مهم، المهم معرفة أن البقيا أقل كلما غزا الورم وامتد.

* بقايا القناة اللفائفية الجنينية وتكون متصلة بقبة المثانة.

- Usually occurs in elderly patients; M : F = 2.
- **Grossly**, exophytic papillary growth or infiltrative fungating mass.

Urachal adenocarcinoma:

- **Located** in the dome and anterior wall.
- Usually occurs in younger patients (M >F).
- Predominantly involving the muscularis propria rather than lamina propria.
- **Grossly**, intact overlying normal mucosa or ulcerated urothelium with sharp demarcation from the underlying tumor.
- Absence of intestinal metaplasia, cystitis cystica, or cystitis glandularis in dome.
- Urachal remnant connected with cancer.
- **Macroscopic:**
  - Bulging intramural infiltrative or polypoid masses.
  - **MacroscopicVariants :**
    - ✓ Mucinous (colloid) adenocarcinoma; More commonly seen in tumors of urachal origin.
    - ✓ Signet ring cell carcinoma: Worst prognosis.
    - ✓ Papillary adenocarcinoma.

- تحدث عادةً عند الكبار بالسن والذكور أكثر من الإناث بنسبة الضعف.
- **عيانياً:** نمو حليمي خارجي التثبت أو كتلة كمئية مرتشحة.

السرطانة الغدية المريطائية:

- **الموقع:** قبة المثانة والجدار الأمامي.
- تصيب عادةً الأصغر سناً؛ والذكور أكثر من الإناث.
- تشمل الصفيحة العضلية أكثر من المخصوصة بشكل كبير.
- **عيانياً:** المخاطية المغطية طبيعية وسليمة أو ظهارة بولية متقرحة بحدود فاصلة واضحة عن الورم المتوضع تحتها.
- غياب الحؤول المعوي أو التهاب المثانة الكيسي أو التهاب المثانة الغدي في القبة.
- البقايا المريطائية متصلة بالسرطان.
- **عيانياً:**
  - كتل ضخمة مرتشحة داخل الجدار أو بوليبية.
  - **الأشكال العيانية:**
    - ✓ سرطانة غدية مخاطية (غروانية) تشاهد أكثر في الأورام من منشأ مريطائي.
    - ✓ سرطانة الخلية الخاتمية: ذات الإنذار الأسوأ.
    - ✓ سرطانة غدية حليمية.

نهاية المحاضرة الرابعة

Adrenal glands

Normal anatomy :

- The adrenal glands are located in the retroperitoneum, superomedial to the kidneys .
- The combined adrenal weight in normal adult individuals should not exceed 6 g.
- The complete fibrous capsule surrounding the gland sometimes fuses with the capsules of the kidneys and (on the right side) the liver.
- The adrenal gland is a composite of two endocrine organs :
  - o mesodermally derived (cortex).
  - o neuroectodermally derived (medulla).
- The function of the adrenal cortex is to secrete several steroid hormones known as corticosteroids, all of which are produced by a series of complicated enzymatic steps from cholesterol.
- They are classified into three groups depending on their biologic action: glucocorticoids, mineralocorticoids, and sex hormones (adrenal androgens)

The adrenal cortex:

- is divided into three zones, all of which are under the influence of adrenocorticotropic hormone (ACTH): *

1. The zona glomerulosa:

- Lies immediately beneath the capsule.
- Is the site of mineralocorticoid (aldosterone) production.
- Is composed of well-outlined cells aggregated into small clusters.

2. The zona fasciculate:

- Is the site of glucocorticoid and sex hormone

الغدد الكظرية

التشريح الطبيعي:

- تتوضع الغدد الكظرية في الحيز خلف الصفاق، إلى الأعلى والأنسي من الكلية الموافقة.
- يجب أن لا يتجاوز وزن غدتي الكظر مجتمعتين عند الشخص البالغ الطبيعي 6 غ.
- إن المحفظة الليفية الكاملة المحيطة بالغدة الكظرية تلتحم أحياناً مع محفظة الكلية الموافقة، وفي الجانب الأيمن مع محفظة الكبد.
- تتألف الغدة الكظرية من عضوين صماويين:
  - o القشر المشتق من الوريقة المتوسطة.
  - o اللب المشتق من الوريقة الخارجية العصبية.
- وظيفة قشر الكظر أن يفرز العديد من الهرمونات الستيروئيدية تعرف بالستيروئيدات القشرية التي تتركب كلها بدءاً من الكوليسترول وفق سلسلة من السبل الإنزيمية المعقدة.
- تقسم هذه الهرمونات حسب وظائفها البيولوجية إلى ثلاث مجموعات: ستيروئيدات سكرية، ستيروئيدات معدنية، هرمونات جنسية (أندروجينات كظرية).

قشر الكظر:

- يقسم إلى ثلاث مناطق تخضع كلها لتأثير الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH):*

1. المنطقة الكبيبية:

- تقع تحت المحفظة مباشرة.
- وهي موقع إنتاج القشرانيات المعدنية (الألدوستيرون).
- تتألف من خلايا واضحة الحدود تتكدس في عناقيد صغيرة.

2. المنطقة الحزمية:

- وهي موقع إنتاج القشرانيات السكرية والهرمونات

* التشريح غير مطلوب.

production.

- Made up of large cells with distinct membranes arranged in two cell-wide cords. The cytoplasm is characterized by the presence of innumerable small lipid-containing vacuoles, similar to that seen in sebaceous cells and lipoblasts.

الجنسية.

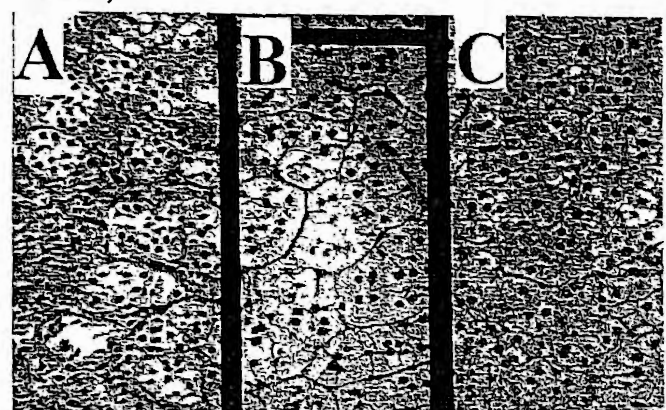
- تتألف من خلايا كبيرة ذات أغشية متميزة تنتظم في حبال عريضة مؤلفة من صفين خلويين. كما تتميز سيتوبلازما الخلايا بوجود عدد لا متناه من الحويصلات الصغيرة التي تحتوي على شحوم، مشابهة لتلك المشاهدة في الخلايا الدهنية والأرومات الشحمية.

3. The zona reticularis:

- Is also involved in the secretion of glucocorticoids and sex hormones (particularly the latter).
- Its cells, which are arranged in a haphazard fashion, are smaller than those in the zona fasciculata and have a cytoplasm that is granular and acidophilic, with little or no lipid ("compact cells").

3. المنطقة الشبكية:

- تشارك أيضاً في إفراز القشرانيات السكرية والهرمونات الجنسية (خاصةً الهرمونات الجنسية).
- تكون خلاياها المجتمعة بشكل عشوائي أصغر من خلايا المنطقة الحزمية ولها سيتوبلازماها حبيبية وحامضية مع قليل من الشحم أو بدونه (خلايا مكتنزة).



The three layers of the normal adrenal cortex:

A, glomerulosa

B, fasciculata

C, reticularis

Adrenal Medulla:

- The adrenal medulla is developmentally, functionally, and structurally distinct from the adrenal cortex.
- It is composed of specialized neural crest (neuroendocrine) cells, termed chromaffin cells, and their supporting (sustentacular) cells.
- The adrenal medulla is the major source of catecholamines (epinephrine, norepinephrine) in the body.
- Neuroendocrine cells similar to chromaffin cells are widely dispersed in an extra-adrenal system of

لب الكظر:

- يختلف اللب عن القشر من حيث التطور والوظيفة والتركيب.
- و يتألف من خلايا متخصصة منشؤها من العرف العصبي (خلايا عصبية صماوية) تعرف بالخلايا أليفة الكروم (الكرومافينية) والخلايا المساعدة (الخلايا المعلقة أو خلايا الدعم).
- يعتبر لب الكظر هو المصدر الرئيسي للكاتيكولامينات في الجسم (ايبينفرين و نور ايبينفرين).
- كما يوجد خلايا صماوية عصبية شبيهة بالخلايا الكرومافينية منتشرة بشكل واسع خارج غدتي الكظر

clusters and nodules that, together with the adrenal medulla, make up the paraganglion system.

ضمن عناقيد وعقيدات لتشكل مع لب الكظر ما يدعى بالجهاز نظير العقد.

Adrenocortical Tumors

الأورام القشرية الكظرية

- Traditionally, adrenocortical neoplasms have been divided into adenomas and carcinomas.
- Many tumors can be easily placed into one category or another, but cases exist for which the distinction is difficult and to some extent arbitrary.

- تقسم الأورام القشرية الكظرية نموذجياً إلى أورام غدية وسرطانات.
- يسهل تصنيف العديد من أورام القشر ضمن نوع واحد أو آخر، ولكن قد توجد بعض الحالات التي يصعب فيها تصنيف نوع الورم ويكون اعتباطياً لحدٍ ما.

⊠ Adrenocortical adenomas:

⊠ أورام قشر الكظر الغدية:

- A benign cortical neoplasm.
- Most are clinically silent and are usually incidental findings at autopsy or during abdominal imaging for an unrelated cause.
- Some experts believe that all adrenal adenomas should, by definition, demonstrate clinical or biochemical evidence of hyperfunction and that incidentally discovered "tumors" are best classified as hyperplasia.

- ورم قشري حميد.
- معظمها صامت سريرياً وعادةً ما تكتشف مصادفة عند تشريح الجثث أو خلال تصوير البطن لسبب آخر لا علاقة له.
- يعتقد بعض الخبراء أن كل الأورام الغدية الكظرية (بالتعريف) تبدي أدلة سريرية أو كيميائية حيوية تدل على فرط الوظيفة وأنه من الأفضل تصنيف هذه الأورام المكتشفة صدفة على أنها فرط تصنع.

- **Signs and symptoms related to specific hormones elaborated by adenoma:**
  - Hypercortisolism (Cushing's syndrome).
  - Hyperaldosteronism (Conn's syndrome).
  - or increased androgenic or estrogenic steroids (adrenogenital syndrome).
- Some adenomas secrete multiple hormones and others are non-functional.

- **الأعراض والعلامات الناجمة عن ارتفاع نسبة الهرمونات بسبب الورم الغدي هي:**
  - فرط كورتيزول الدم (متلازمة كوشينغ).
  - فرط الدسترون الدم (متلازمة كون).
  - او ارتفاع الستيروئيدات الأندروجينية او الاستروجينية (المتلازمة الكظرية التناسلية).
- تفرز بعض الأورام الغدية هرمونات متعددة وبعضها الآخر غير وظيفي.

- **Macroscopic:**
  - o Well-circumscribed, encapsulated masses, well-demarcated from surrounding cortex.
  - o Rarely exceeding 5 cm in diameter or 50g in weight.
  - o Cut surface: yellow to yellow-brown because of the presence of lipid.
  - o Cortical tumors >100 g should be carefully evaluated for presence of malignancy and, even if

- **عيانياً:**
  - o كتل محددة جيداً، ممحفظة، مفصولة جيداً عن القشر المحيط بها.
  - o نادراً ما يتجاوز قطرها 5 سم ووزنها الـ 50 غرام.
  - o تبدو بمقطعها صفراء إلى صفراء بنية لوجود الشحوم.
  - o إذا كان وزن الورم القشري أكثر من 100 غ يجب أن يقيّم بدقة لتحري الخباثة حتى لو بدا الورم سليماً

benign-appearing histologically, should be regarded as having an indeterminate biological potential.

بالفحص النسيجي، ويجب أن يصنف على انه ذو احتمال بيولوجي غير محدد.

- o In cases of cortisol-secreting tumors, the adjacent cortex and contralateral adrenal gland are atrophic due to suppression of pituitary ACTH secretion by the tumor's hormone secretion.

- o في الأورام المفرزة للكورتيزول يكون القشر المجاور والغدة الكظرية الأخرى ضامرين بسبب تثبيط إفراز الهرمون الموجه لقشر الكظر النخامي بالهرمونات التي يفرزها الورم (تلقيم راجع اسلبي).

- **Microscopic:**

- **مجهرياً:**

- Adrenal cortical adenoma composed of nests and cords of lipid-laden clear cells resembling those normally found in fasciculata layer.
- Adenomas may be a mixture of cell types (in glomerulosa, fasciculata, or reticularis).
- Some tumors may contain significant nuclear pleomorphism, thought to be degenerative
- Mitotic activity and necrosis are not seen.

- يتألف الغدوم الكظري القشري من أعشاش وحبال من الخلايا الرائقة المكتنزة بالليبيدات مشابهة لتلك الموجودة في الطبقة الحزمية في الحالة الطبيعية.
- و قد يحوي الورم الغدي مزيجاً من أنواع الخلايا (في الكبيبية والحزمية والشبكية).
- قد تحوي بعض الأورام تعدد أشكال نوى مهم ويعتقد انه تنكسي.
- ولا يشاهد اي نشاط انقسامي أو تنخر تحت المجهر.

☒ Adrenocortical carcinomas:

☒ سرطانات قشر الكظر:

- Rare neoplasms that can occur at any age, including childhood.
- They are more likely to be functional than adenomas and are often associated with virilism or other clinical manifestations of hyperadrenalism.
- In most cases, they are large, invasive lesions, many exceeding 20 cm in diameter, which efface the native adrenal gland.
- Some may reach 1000 g or more before being discovered
- Cut surface: poorly demarcated lesions containing areas of necrosis, hemorrhage, and cystic change.

- من الأورام النادرة التي يمكن أن تحدث في كل الأعمار حتى في مرحلة الطفولة.
- وتكون أكثر ميلاً لأن تكون وظيفية من الأورام الغدية ومترافقة غالباً مع مظاهر الاسترجال أو مظاهر سريرية أخرى لفرط الكظرية.
- تكون في معظم الحالات آفات كبيرة الحجم غازية يزيد قطرها عن الـ 20 سم مما يضغط على قشر الكظر الأصلي.
- قد يصل وزن بعضها إلى الـ 1000غ او اكثر قبل ان تكتشف.
- يبدي المقطع آفات ضعيفة التحدد تحوي مناطق من التنخر والنزف والتبدلات الكيسية.

- **Microscopically:**

- **مجهرياً:**

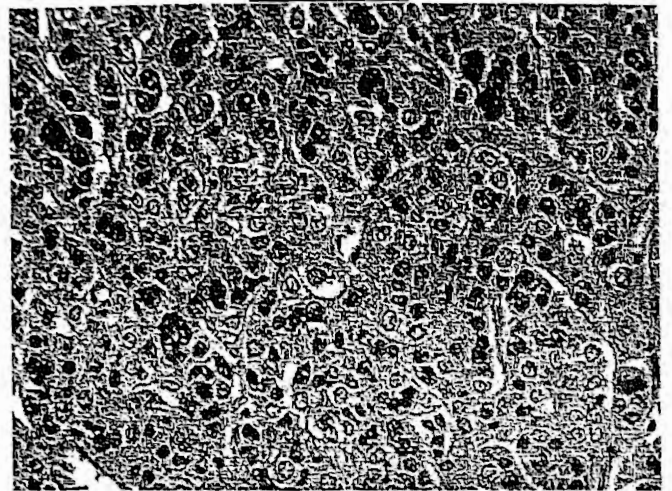
- Adrenocortical carcinomas may be composed of well-differentiated cells, resembling those seen in cortical adenomas, or bizarre, monstrous giant cells, which may be difficult to distinguish from those of an undifferentiated carcinoma metastatic

- قد تتألف سرطانات قشر الكظر من خلايا متمايزة بشكل جيد مشابهة لتلك الموجودة في الغدومات القشرية او خلايا شاذة مشوهة عرطلة يصعب تمييزها عن النقائل إلى الكظر التي مصدرها سرطانة غير متمايزة.

to the adrenal.

- Between these extremes are found cancers with moderate degrees of anaplasia, some composed predominantly of spindle cells.

- بين هاتين الحالتين نجد سرطانات ذات درجات متوسطة من الكشم بعضها تسود فيه خلايا مغزلية.



Adrenal cortical carcinoma. There is nuclear hyperchromasia, diffuse pattern of growth, and mitotic activity.

السرطانة الغدية القشرية: يوجد فرط تصبغ نووي، و نماذج منتشرة من النمو، و نشاط انقسامي.

- Adrenal cancers have a strong tendency to invade the adrenal vein, vena cava, and lymphatics.
- Metastases to regional and periaortic nodes are common, as is distant hematogenous spread to the lungs and other viscera. Bone metastases are unusual.
- The median patient survival is about 2 years.

- تميل هذه الأورام بشدة لغزو الوريد الكظري والأجوف والأوعية اللمفية.
- تكون النقائل شائعة إلى العقد اللمفية الناحية والعقد المحيطة بالأبهر وكذلك النقائل الدموية البعيدة إلى الرئتين والأحشاء الأخرى، أما النقائل العظمية نادرة.
- يكون العمر الوسطي المتبقي للمريض سنتان.

Adrenal Medulla Neoplasms

أورام لب الكظر

The most important diseases of the adrenal medulla are neoplasms, which include:

- ✓ Neoplasms of chromaffin cells (pheochromocytomas).
- ✓ Neuroblastic neoplasms (Neuroblastomas) tumors.

تعد من أهم الأمراض التي تصيب لب الكظر وتتضمن :

- ✓ ورم الخلايا أليفة الكروم (ورم القواتم).
- ✓ ورم الأرومات العصبية (ورم أرومي عصبي).

☒ Pheochromocytoma:

- Neoplasms composed of chromaffin cells, which synthesize and release catecholamines.
- They are a rare cause of surgically correctable hypertension.

☒ ورم القواتم:

- يتألف هذا الورم من الخلايا أليفة الكروم التي تصنع وتفرز الكاتيكولامينات.
- يعد ورم القواتم سبب نادر لفرط الضغط المعالج جراحياً.

- **Traditionally, pheochromocytomas have been associated with a "rule of 10s:**

- 10% are extra-adrenal, they are designated paragangliomas
- 10% of sporadic adrenal pheochromocytomas are bilateral; (50% in cases that are associated with familial syndromes).
- 10% are biologically malignant, defined by the presence of metastatic disease. Notably, malignancy is more common in extra-adrenal paragangliomas, and in tumors arising in the setting of certain germline mutations.
- 10% are not associated with hypertension.

  Of the 90% that present with hypertension, approximately two thirds have "paroxysmal" episodes associated with sudden rise in blood pressure and palpitations, which can, on occasion, be fatal.

- **تترافق هذه الأورام نموذجياً بقاعدة الـ 10:**

- 10% اورام تحدث خارج الكظر وتدعى عندها بأورام المستقتمات.
- 10% من أورام القواتم الكظرية الفردية تكون ثنائية الجانب، 50% في الحالات التي تترافق مع متلازمات عائلية.
- 10% خبيث بيولوجياً ، يحدد بوجود النقائل ومن الملاحظ أن الخباثة أكثر شيوعاً في الأورام خارج الكظر (ورم المستقتمات) وفي الأورام الناشئة عن طفرات في الخط الإنتاشي.
- 10% من الحالات لا تترافق مع ارتفاع الضغط الشرياني.

  بالنسبة لـ 90% التي تترافق بارتفاع الضغط نجد أن ثلثي هذه الحالات تقريباً تترافق مع نوبات انتيابية من ارتفاع ضغط الدم والشعور بالخفقان الفجائيين ، قد تكون مميتة في بعض الحالات.

- ***Gross appearance:***

- The weight of pheochromocytomas ranges from a few grams to over 2000 g.
- They are encapsulated, usually soft, reddish brown.
- The larger tumors often have areas of necrosis, hemorrhage, and cyst formation.

- **مظهر الورم العياني:**

- يتراوح وزن ورم القواتم بين بضعة غرامات إلى أكثر من 2000 غ.
- يكون الورم ممحفظ لين عادةً، وبني محمر.
- تحوي الأورام الأكبر حجماً غالباً على مناطق من التنخر والنزف وتشكل الكيسات.



The lower half of the specimen was fixed in Zenker fluid and has acquired the typical dark brown color indicative of a positive chromaffin reaction.

النصف السفلي من العينة عولج بمحلول مُثَبِّت زنكر الفورمولي واكتسب اللون البني الغامق النموذجي دلالة على إيجابية تفاعل الكروم.

- **Microscopically:**
- The tumors are composed of polygonal to spindle-shaped chromaffin cells or chief cells, clustered with the sustentacular cells into small nests or alveoli (zellballen) by a rich vascular network.
- The cytoplasm has a finely granular appearance, due to the presence of granules containing catecholamines.
- No histologic feature that reliably predicts clinical behavior.
- Several histologic features, such as numbers of mitoses, confluent tumor necrosis and spindle cell morphology, have been associated with an aggressive behavior and increased risk of metastasis, but these are not entirely reliable.
- Cellular and nuclear pleomorphism, including the presence of giant cells, and mitotic figures are often seen in benign pheochromocytomas, while cellular monotony is paradoxically associated with an aggressive behavior.
- Even capsular and vascular invasion may be encountered in benign lesions.
- The definitive diagnosis of malignancy in pheochromocytomas is based exclusively on the presence of metastases. These may involve regional lymph nodes as well as more distant sites, including liver, lung, and bone.

- **مجهرياً:**
- يتألف الورم من خلايا محبة للكروم أو خلايا رئيسية مضلعة إلى مغزلية الشكل متجمعة مع الخلايا الداعمة ضمن أعشاش صغيرة أو أسناخ بشبكة غنية من الأوعية الدموية.
- تبدو السيتوبلازما بمظهر حبيبي ناعم وذلك لوجود الحبيبات الحاوية على الكاتيكولامينات.
- لا يوجد مظهر نسيجي يتنبأ بشكل موثوق بالسلوك السريري.
- العديد من المظاهر النسيجية مثل عدد الانقسامات الخيطية والتنخر المتمادي في الورم وتشكل الخلايا المنزلية ارتبطت بسلوك عدواني و زيادة خطر إعطائه للنقائل إلا أنها ليست موثوقة تماماً.
- إن تعدد أشكال الخلايا والأنوية مع وجود خلايا عرطلة والأشكال الانقسامية تشاهد غالباً في ورم القواتم الحميد وبشكل متناقض الخلايا التي لاتعاني من تعدد الأشكال تترافق مع الأورام ذات السلوك العدواني.
- حتى إن غزو المحفظة والأوعية الدموية قد يصادف في الآفات الورمية الحميدة.
- التشخيص النهائي للخباثة في ورم القواتم يعتمد حصرياً على وجود النقائل في مناطق قد تشمل العقد اللمفية الناحية وكذلك في المناطق الأبعد: كالكبد والرئة والعظم.

☒ Neuroblastomas:

- Most common solid tumor of childhood other than CNS neoplasms, accounts 15% of all childhood cancer deaths.
- 80%- 90% are found in children younger than 5 years, many in the first year of life.
- Neuroblastomas demonstrate several unique features in their natural history, including

☒ أورام الأرومات العصبية:

- تعد أشيع الأورام الصلبة في سن الطفولة وذلك عدا أورام الجملة العصبية المركزية، و تشكل 15% من حالات الوفيات المسببة بالسرطان عند الأطفال.
- يتواجد 80-90% منها عند الأطفال الأصغر من الخامسة وغالباً في السنة الأولى من حياتهم.
- تتظاهر أورام الأرومات العصبية بمظاهر عديدة فريدة منها كالتقهقر العفوي والنضوج العفوي أو المحرض بالعلاج.

spontaneous regression and spontaneous or therapy-induced maturation

- Of neural crest origin, neuroblastomas may arise anywhere in the sympathetic nervous system from the head to the pelvis.
- About 75% arise within the abdomen: about half in the adrenal glands and the other half in the abdominal paravertebral autonomic ganglia.
- Similar neoplasms rarely arise in the brain.
- Most occur sporadically, but a few are familial with autosomal dominant transmission.

- مصدرها من العرف العصبي لذلك قد تنشأ أورام الأرومات العصبية في أي مكان من الجهاز العصبي الودي من الرأس إلى الحوض.
- حوالي 75% من أورام الأرومات العصبية ينشأ في البطن: نصفها في الغدد الكظرية والنصف الأخر في العقدة الذاتية المجاورة للفقار في البطن.
- نادراً ما تنشأ أورام مشابهة في الدماغ.
- وأغلبها يحدث بشكل فرادي ولكن القليل منها عائلي ينتقل بمورثة جسدية سائدة.



The typical location above the upper pole of the kidney, which is uninvolved.

الموقع النموذجي للورم أعلى القطب العلوي للكلية الذي لا يصيبه الورم.

- **Clinical Course:**

➢ Children younger than 2 years, generally present with abdominal mass, fever, and weight loss.

➢ In older children, the neuroblastomas may remain unnoticed until metastases cause hepatomegaly, ascites, and bone pain.

➢ Neuroblastomas may metastasize widely through the hematogenous and lymphatic systems, particularly to liver, lungs, and bones, in addition

- السير السريري:

➢ يراجع الأطفال دون الثانية من عمرهم بشكل عام بسبب كتلة في البطن، حمى، نقصان الوزن.

➢ وقد يبقى الورم غير مكتشف عند الأطفال الأكبر سناً حتى إعطائه نقائل مسببةً ضخامة كبدية وحبن وآلام عظمية.

➢ قد تعطي هذه الأورام نقائل تنتشر بشكل واسع عبر الجهاز الدموي واللمفي خاصةً إلى الكبد والرئة و العظام إضافةً إلى نقي العظم.

to the bone marrow.

- About 90% of neuroblastomas, regardless of location, produce catecholamines (similar to the catecholamines associated with pheochromocytomas).
- Despite the elaboration of catecholamines, hypertension is much less frequent with these neoplasms than with pheochromocytomas

- حوالي 90% من اورام الأرومات العصبية بغض النظر عن مكانها مفرزة للكاتيكولامينات (مشابهة للكاتيكولامينات المترافقة مع ورم القواتم).
- وعلى الرغم من إنتاج الكاتيكولامينات فإن ارتفاع الضغط أقل شيوعا بكثير في ورم الأرومات العصبية منه في ورم القواتم.

- **Histologically:**

× Classic neuroblastomas are composed of small, primitive-appearing cells with dark nuclei, scant cytoplasm, and poorly defined cell borders growing in solid sheets.

× Mitotic activity, and pleomorphism may be prominent

× The background often demonstrates a faintly eosinophilic fibrillary material (neuropil) that corresponds to neuritic processes of the primitive neuroblasts.

× Typically, rosettes (Homer-Wright pseudorosettes) can be found in which the tumor cells are concentrically arranged about a central space filled with neuropil.

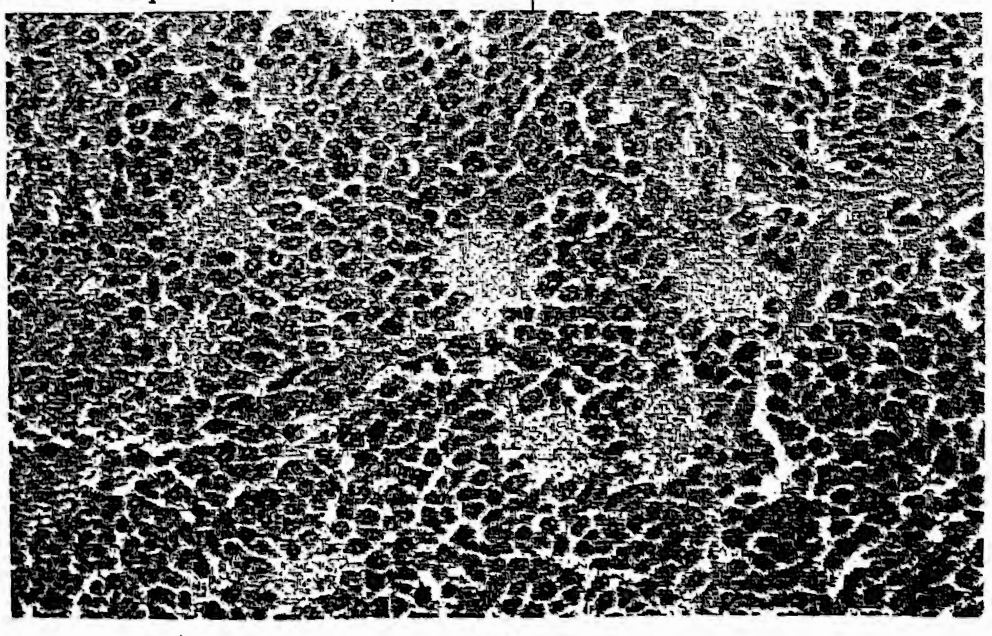
- **نسيجياً:**

× تتألف أورام الأرومات العصبية النموذجية من خلايا صغيرة بدائية المظهر ذات نوى قاتمة وسيتوبلازما ضئيلة وحدود خلوية غير واضحة، تنمو في صفائح صلبة.

× قد يكون النشاط الانقسامي و تعدد الأشكال واضحاً.

× تظهر أرضية الورم غالباً مادة ليفية حامضية التلون بشكل باهت (اللبد العصبي) والذي يشير إلى وجود عمليات التهاب أعصاب للأرومات العصبية البدئية.

× كما قد نجد بشكل نموذجي الوريدات (وريدات هومر رايت الزائفة) وفيها تتجمع الخلايا الورمية بكثافة حول حيز مركزي مملوء باللبد العصبي.



× Some neoplasms show signs of maturation, either spontaneous or therapy-induced.

× Larger cells having more abundant cytoplasm with large vesicular nuclei and a prominent nucleolus, representing ganglion cells in various stages of maturation, may be found in tumors admixed with primitive neuroblasts (ganglioneuroblastoma).

× Even better-differentiated lesions contain:
- many more large cells resembling mature ganglion cells
- absence of residual neuroblasts.
- appearance of spindle-shaped Schwann cells.

Such neoplasms merit the designation ganglioneuroma.

× it is believed the Schwann cells represent a reactive population recruited from the surrounding non-neoplastic tissues by the tumor cells.

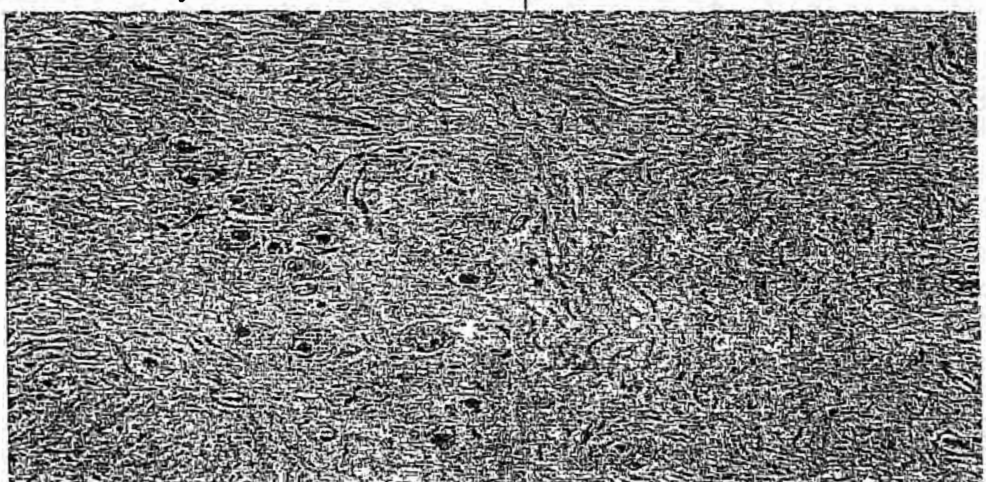
× تظهـر بعـض الأورام علامـات نضـوج بشـكل عفـوي أو محرضاً بالعلاج.

× الخلايـا الأكـبر حجمـاً ذات السـيتوبلازما الأغـزر والنـواة الحويصلية الكـبيرة والنويـة الواضـحة ممثلـةً بـذلك خلايـا عقدية في مراحل مختلفة مـن النضـوج قـد تتواجـد في الـورم مختلطـة مـع الأرومـات العصـبية البدئيـة (الـورم الأرومـي العصبي العقدي).

× حتى الآفات المتمايزة بشكل أفضل تحوي:
- عدد أكبر من الخلايا الكبيرة المشابهة للخلايا العقدية الناضجة.
- غياب بقايا الأرومات العصبية.
- ظهور خلايا شوان مغزلية الشكل.

مثل هذه الآفات مؤهلة لتسمى الورم العصبي العقدي.

× يعتقد أن خلايا شوان تمثل تجمع ارتكاسي أنشأته النسج المحيطة غير الورمية بتحفيز من قبل الخلايا الورمية.



× The presence of ganglion cells and schwannian stroma is associated with a favorable prognosis.

× يرتبط وجود الخلايا العقدية مع لحمة شوان بإنذار أفضل.

STAGING OF NEUROBLASTOMA

المرحلة	
I	الورم مقتصر على العضو الذي نشأ فيه. Tumor confined to organ of origin.
II	يمتد الورم (بشكل مستمر غير متقطع) إلى أبعد من العضو الذي نشأ منه لكنه لا يتجاوز الخط الناصف. Tumor extends in continuity beyond organ of origin but doesn't cross midline.
	قد يصل إلى العقد اللمفية الموجودة في نفس الجانب وقد لا يصل إليها. Ipsilateral lymph nodes may or may not be involved.
III	يصل الورم إلى ما بعد الخط الناصف للجسم بشكل مستمر. Tumor extends in continuity beyond midline.
	قد يصل إلى العقد اللمفية الموجودة في نفس الجانب وقد لا يصل إليها. Ipsilateral lymph nodes may or may not be involved.
IV	نقائل إلى الأحشاء والعقد اللمفية البعيدة والنسج الرخوة والهيكل العظمي. Metastatic disease to visceral, distant lymph nodes, soft tissue, skeleton.
IV-S	الورم عند المريض في المرحلة الأولى أو الثانية لكنه معطي نقائل بعيدة إلى الكبد أو الجلد أو نقي العظم (بدون دليل على إصابة العظم). Patients whose tumors would be stage 1 or 2 but who have distant disease of liver, skin or bone marrow (without evidence of bone involvement).

Special note should be taken of stage IV-S (S stands for special), because the outlook for these patients is excellent, despite the spread of disease.

يجب أن تولى المرحلة 4-S اهتماماً خاصاً (يرمز حرف S إلى كلمة Special) لأن الإنذار عند هؤلاء المرضى جيد على الرغم من انتشار المرض.

- **Prognosis:**

- الإنذار:

Many factors influence prognosis, but the most important are:

يتأثر الإنذار بالعديد من العوامل أهمه:

- Staging of neuroblastomas:

  the primary tumor would be classified as being in stage I or II but for the presence of metastases, which are limited to liver, skin, and bone marrow, without bone involvement.

  Such infants have an excellent prognosis with minimal therapy, and it is not uncommon for the primary or metastatic tumors to undergo spontaneous regression.

  The biologic basis of this welcome behavior is not

- تصنيف مراحل ورم الأرومات العصبية:

  الورم البدئي يصنف في المرحلة الأولى أو الثانية ولكن مع وجود نقائل مقتصرة على الكبد والجلد ونقي العظم بدون مشاركة العظم.

  هذه الحالة عند الأطفال ذات إنذار ممتاز لدى تقديم علاج مخفف، وخضوع هذا الورم البدئي أو النقيلي للتقهقر العفوي هو أمر غير مستغرب.

  والقاعدة البيولوجية لهذا السلوك المحتفى به غير واضحة.

clear.

- Age:

children younger than 1 year have a much more favorable outlook than do older children

- العمر:

الأطفال المصابون دون السنة من العمر لديهم إنذار افضل بكثير من الأطفال الأكبر سناً.

قدّمتها لكم:

جود حلو

-نهاية المقرر-

Neoplastic Proliferations of White Cells

التّكاثر الورميّ لكريّات الدّم البيضاء

Lymphoid Neoplasms

الأورام اللمفاويّة

1. Definitions and Classifications

1. تعاريف وتصنيفات

One confusing aspect of the lymphoid neoplasms concerns the use of the terms lymphocytic leukemia and lymphoma.

إنّ أحد الجوانب المربكة المتعلّقة بالأورام اللّمفاويّة تنطوي على استخدام المصطلحين ابيضاض الدّم اللّمفاويّ و اللّمفوما.

Leukemia is used for neoplasms that present with widespread involvement of the bone marrow and (usually, but not always) the peripheral blood.

- يستخدم المصطلح ابيضاض الدّم للدّلالة على الأورام الّتي تتظاهر بإصابة واسعة تشمل كلّا من نقيّ العظم والدّم المحيطي عادة (ولكن ليس بشكل دائم).

Lymphoma is used for proliferations that arise as discrete tissue masses.

- أمّا المصطلح لمفوما فيستخدم للدّلالة على التّكاثرات الّتي تنشأ ككتل من نسيج مستقلّ.

Originally these terms were attached to what were considered distinct entities, but with time and increased understanding these divisions have blurred.

وقد استخدم هذان التّعبيران في الأصل للدّلالة على ما أعتبر سابقا كيانين مستقلّين ولكن, ومع مرور الوقت وتوسّع مداركنا, أضحت التّقسيمات الفاصلة بين المصطلحين غامضة الملامح.

Many entities called lymphoma occasionally have leukemic presentations, and evolution to leukemia is not unusual during the progression of incurable lymphomas. Conversely, tumors identical to leukemias sometimes arise as soft-tissue masses unaccompanied by bone marrow disease. Hence, when applied to particular neoplasms, the terms leukemia and lymphoma merely reflect the usual tissue distribution of each disease at presentation.

تتمتّع العديد من الكيانات المدعوة بالـ لمفوما عادة بتظاهرات ابيضاض دمويّ, وإنّ تطوّرها لـ ابيضاض دمويّ أمر وارد الحدوث في سياق تقدّم سير الـ لمفومات الغير قابلة للشفاء. والعكس بالعكس, فقد تنشأ الأورام المطابقة للـ ابيضاض الدّمويّ ككتل من نسيج رخو غير مترافقة مع مرض في نقيّ العظم. ولذلك فإنّ المصطلحان الـ ابيضاض الدّمويّ والـ لمفوما , وعند تطبيقهما على أورام معينة, بالكاد يعبّران عن التّوزّع النّسيجيّ الفعليّ لكلّ منهما عند التّظاهر.

Within the large group of lymphomas, Hodgkin lymphoma is segregated from all other forms, which constitute the non-Hodgkin lymphomas (NHLs).

ونجد ضمن العائلة الكبيرة لـ لمفومات مجموعة تدعى بـ لمفوما هودجكن منعزلة ومستقلّة عن كافّة الأشكال الأخرى الّتي تشكّل بمجموعها اللّمفومات اللاهودجكنية.

Hodgkin lymphoma has distinctive pathologic features and is treated in a unique fashion.

تتمتّع لمفوما هودجكن بصفات مرضية مميّزة لها والّتي تستوجب على أساسها معاملة بطريقة استثنائية.

٢٢ص

The other important group of lymphoid tumors is the plasma cell neoplasms. These most often arise in the bone marrow and only infrequently involve lymph nodes or the peripheral blood.

Taken together, the diverse lymphoid neoplasms constitute a complex, clinically important group of cancers, with about 100,000 new cases being diagnosed each year in the United States.

تـدعى المجموعـة الهامّـة الأخـرى من الأورام اللّمفاويـة بـأورام الخلايـا البلازميـة. تنشـأ غالبيـة هـذه الأورام من نقي العظم, ونـادرا مـا تصـيب العقد اللّمفاويّة أو الدّم المحيطي.

تشكّل الأورام اللّمفاويّة مجتمعة ,على تنوّعها, مجموعـة معقّـدة وهامّـة سريريًا مـع حـوالي 100,000 حالـة جديـدة يتمّ تشخيصها سـنويًا في الولايات المتّحدة الأمريكيّة.

2. The WHO Classification of the Lymphoid Neoplasms

I. Precursor B-cell Neoplasms

II. Peripheral B-cell Neoplasms
- Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)
- Mantle Cell Lymphoma
- Follicular Lymphoma
- Marginal Zone Lymphoma
- Hairy Cell Leukemia
- Plasmacytoma / Plasma Cell Myeloma
- Diffuse Large B-cell Lymphoma
- Burkitt Lymphoma

III. Precursor T-cell Neoplasms

IV. Peripheral T-cell & Nk-cell Neoplasms
- T-cell Prolymphocytic Leukemia
- Mycosis Fungoides / Sézary Syndrome
- Peripheral T-cell Lymphoma, unspecified
- Anaplastic Large-cell Lymphoma
- NK-cell Leukemia

V. Hodgkin Lymphoma

<u>Classical Subtypes:</u>
- Nodular Sclerosis
- Mixed Cellularity
- Lymphocyte-Rich
- Lymphocyte Depleted
- Lymphocyte Predominance

2. تصنيف منظّمة الصّحّة العالميّة للّمفومات

I. أورام طلائع (سلائف) الخلايا البائيّة

II. أورام الخلايا البائيّة المحيطيّة
- ابيضاض الدّم اللّمفاويّ المزمن / لمفوما الخلايا اللّمفاويّة الصّغيرة
- لمفوما الخلايا الرّدائيّة (الغطائيّة) (المعطفيّة)
- لمفوما جريبيّة
- لمفوما المنطقة (الحافّة) الهامشيّة
- ابيضاض الدّم ذو الخلايا المشعرة (المشعّرة)
- ورم الخلايا البلازميّة / نقيوم الخلايا البلازميّة
- لمفوما الخلايا البائيّة الكبيرة المنتشرة
- لمفوما بوركيت (بيركيت)

III. أورام طلائع (سلائف) الخلايا التّائيّة

IV. أورام الخلايا التّائيّة المحيطيّة والخلايا القاتلة الطّبيعيّة
- ابيضاض دم طلائع (سلائف) الخلايا التّائيّة
- الفطار الفطرانيّ (الورم الحبيبيّ الفطرانيّ) /متلازمة سيزاري
- لمفوما الخلايا التّائيّة المحيطيّة, غير محدّدة
- لمفوما الخلايا الكشميّة الكبيرة
- ابيضاض دم الخلايا القاتلة الطّبيعيّة

V. لمفوما هودجكن

<u>- الأنواع الفرعيّة التّقليديّة:</u>
- المصلّب العقيديّ (تصلّب عقيديّ)
- المختلط الخلايا (الخلويّة المختلطة)
- الغنيّ بالخلايا اللّمفاويّة
- مستنفد الخلايا اللّمفاويّة
- سيطرة (غلبة) الخلايا اللّمفاويّة

3. Immune Cell Antigens Detected by Monoclonal Antibodies

- **CD45 All leukocytes**; also known as leukocyte common antigen (LCA).
- **CD3 mature T cells**
- **CD20 mature B cells** but not plasma cells
- **CD15 Granulocytes; Reed-Sternberg cells** and variants
- **CD30 Activated B cells, T cells, and Reed-Sternberg cells** and variants.

3. مستضدات الخلايا المناعيّة الّتي تمّ كشفها من قبل الأضداد وحيدة النّسيلة

CD45- **لجميع الخلايا اللّمفاوية؛** يعرف أيضا بمستضد الخليّة اللّمفاويّة الشائع
CD3- **للخلايا التائية النّاضجة**
CD20- **للخلايا البائية النّاضجة** ولكن ليس للخلايا البلازمية
CD15- **للفحبيات؛ وخلايا ريد-ستيرنبيرغ** وأشكالها المختلفة.

CD30- **للخلايا البائية والتّائيّة وريد-ستيرنبيرغ المفعّلة** وأشكالها المختلفة.

4. Hodgkin Lymphoma (HL)

Hodgkin lymphoma (HL) encompasses a group of lymphoid neoplasms that differ from NHL in several respects.

While NHL frequently occur at extranodal sites and spread in an unpredictable fashion, HL arises in a single node or chain of nodes and spreads first to anatomically contiguous lymphoid tissues.

For this reason, the staging of HL is much more important in guiding therapy than it is in NHL.

HL also has distinctive morphologic features. It is characterized by the presence of neoplastic giant cells called Reed-Sternberg cells.

These cells release factors that induce the accumulation of reactive lymphocytes, macrophages, and granulocytes, which typically make up greater than 90% of the tumor cellularity.

In the vast majority of HLs, the neoplastic Reed-Sternberg cells are derived from germinal center or post-germinal center B cells.

4. لمفوما هودجكن

تشتمل لمفوما هودجكن على مجموعة من الأورام اللّمفاويّة الّتي تختلف عن اللّمفومات اللّاهودجكنية في عدّة مناح.

تنشأ لمفوما هودجكن من عقدة واحدة أو من سلسلة من العقد وتنتشر أوّلا إلى النّسج اللّمفاويّة المجاورة من النّاحية التّشريحيّة, وذلك على خلاف اللّمفومات اللّاهودجكنيّة الّتي تحدث بشكل متكرّر في مواقع خارج العقد وتنتشر على نحو لا يمكن التّنبؤ به.

ولهذا السّبب, يُعدّ التّصنيف المرحلي لـ لمفوما هودجكن أكثر أهميّة في توجيه الخطّة العلاجيّة منه في اللّمفومات اللّاهودجكنيّة.

تتمتّع لمفوما هودجكن كذلك بخصائص شكليّة مميّزة, فهي مشخّصة بوجود خلايا ريد-ستيرنبيرغ.

تحرّر هذه خلايا عوامل تحرّض تراكم الخلايا اللّمفاويّة الالتهابيّة والبالعات الكبيرة والفحبيات والّتي تشكل أكثر من 90% من الخلايا في الورم (خلويّة الورم) في الحالة العاديّة.

في معظم حالات لمفوما هودجكن, تشتق خلايا ريد-ستيرنبيرغ الورميّة من مركز منتش أو من الخلايا البائية التّالية للمركز المنتش.

Hodgkin Lymphoma	Non-Hodgkin Lymphoma
More often localized to a single axial group of nodes (cervical, mediastinal, para-aortic)	More frequent involvement of multiple peripheral nodes
Orderly spread by contiguity	Noncontiguous spread
Mesenteric nodes and Waldeyer ring rarely involved	Waldeyer ring and mesenteric nodes commonly involved
Extra-nodal presentation rare	Extra-nodal presentation common

لمفوما هودجكن	اللمفومات اللاهودجكنية
غالبا ما تكون موضّعة لمجموعة واحدة من العقد الإبطية (رقبيّة, منصفية, حول أبهرية)	تعتبر إصابة العديد من العقد المحيطية أكثر شيوعا
تنتشر بشكل منظّم عبر التّجاور	الانتشار لا علاقة له بالتجاور
نادرا ما تصيب العقد المساريقية وحلقة فالداير	تصيب العقد المساريقية وحلقة فالداير بشكل شائع
نادرا ما تتظاهر خارج العقد	تعتبر التّظاهرات خارج العقد شائعة

Hodgkin lymphoma accounts for 0.7% of all new cancers in the United States; there are about 8000 new cases each year.

تعتبر لمفوما هودجكن مسؤولة عن حوالي 0.7% من إجمالي السرطانات الجديدة في الولايات المتحدة الأمريكيّة; حيث هناك حوالي الـ 8000 حالة جديدة كل عام.

The average age at diagnosis is 32 years.

إنّ متوسط العمر الّذي يتمّ فيه التّشخيص هو 32 عاما.

It is one of the most common cancers of young adults and adolescents, but also occurs in the aged.

تتميّز بأنّها واحدة من السّرطانات الأكثر شيوعا للّذين هم في سن الشّباب والبالغين, ولكنّها قد تحدث عند المتقدمين في السّن.

It was the first human cancer to be successfully treated with radiation therapy and chemotherapy, and is curable in most cases.

كما تعتبر أوّل سرطان بشريّ تم علاجه بشكل ناجح بالعلاج الشّعاعيّ والكيميائيّ, وهي قابلة للشّفاء في معظم الحالات.

4.1 Classification

4.1 التّصنيف

The WHO classification recognizes five subtypes of HL:

1- Nodular sclerosis
2- Mixed cellularity
3- Lymphocyte-rich
4- Lymphocyte depletion
5- Lymphocyte predominance

لقد صنّفت منظّمة الصّحة العالمية لمفوما هودجكن إلى 5 أنواع فرعيّة وهي:

- المتصلّب العقيديّ (تصلّب عقيديّ)
- المختلط الخلايا (الخلويّة المختلطة)
- الغنيّ بالخلايا اللّمفاويّة
- مستنفذ الخلايا اللّمفاويّة
- سيطرة (غلبة) الخلايا اللّمفاويّة

In the first four subtypes , the Reed-Sternberg cells have a similar immunophenotype. These subtypes are often lumped together as classical forms of HL.

تمتاز خلايا ريد-ستيرنبيرغ في الأنواع الفرعيّة الأربعة الأولى بنمط ظاهريّ مناعيّ متشابه. ويمكن جمع هذه الأنواع الفرعيّة في مجموعة تدعى بالـ أشكال تقليديّة للمفوما هودجكن.

In the remaining subtype, lymphocyte predominance, the Reed-Sternberg cells have a distinctive B-cell immunophenotype that differs from that of the "classical" types.

أمّا النوع الفرعيّ المتبقّي, وهو سيطرة (غلبة) الخلايا اللّمفاويّة, فإنّ خلايا ريد-ستيرنبيرغ فيه تتمتّع بنمط ظاهريّ مناعيّ مماثل للخلايا البائيّة, وهذا ما يفرّقها عن الأنواع التّقليديّة.

4.2 Morphology

4.2 الدّراسة الشّكليّة

Identification of Reed-Sternberg cells and their variants is essential for the diagnosis.

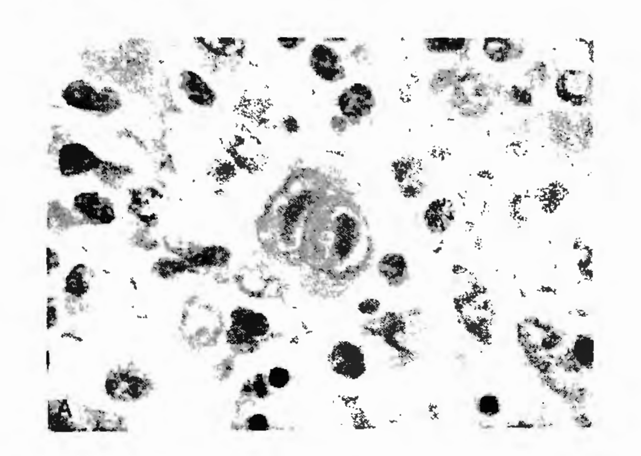
إنّ التّعرّف على خلايا ريد-ستيرنبيرغ وأشكالها المختلفة هو مفتاح التّشخيص الأساسيّ.

Diagnostic Reed-Sternberg cells are:

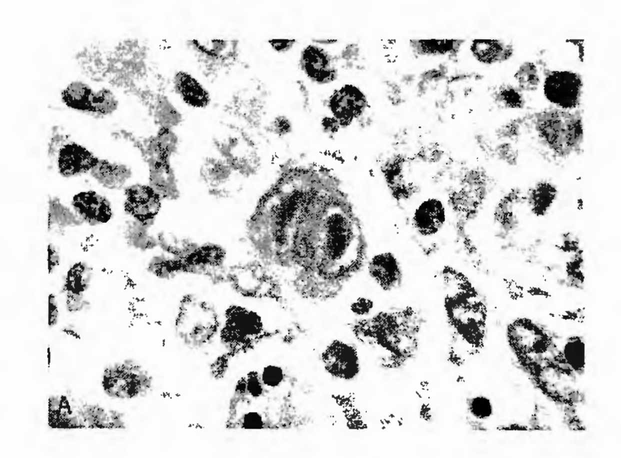
- large cells (≥45 μm in diameter)
- multiple nuclei or a single nucleus with multiple nuclear lobes, each with a large inclusion-like nucleolus about the size of a small lymphocyte (5–7 μm in diameter)
- The cytoplasm is abundant.

إنّ خلايا ريد-ستيرنبيرغ المشخّصة تتمتّع بالصّفات التّالية:

- خلايا كبيرة (قطرها أكبر أو يساوي 45 μm)
- لها عدّة أنويّة أو نواة وحيدة مع عدّة فصوص نوويّة, كلّ منها يحوي على بنية كبيرة شبيهة بالمشتملات هي النّويّة والّتي يساوي حجمها تقريبا حجم خليّة لمفاويّة صغيرة (قطرها حوالي 5-7 μm).
- السيتوبلازما وفيرة



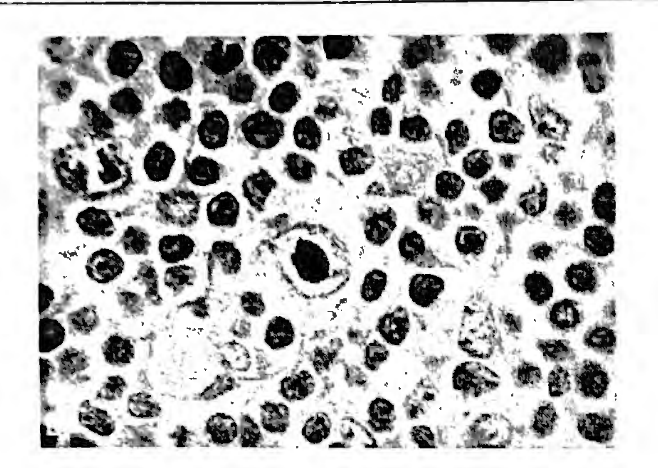
Diagnostic Reed-Sternberg cell, with two nuclear lobes, large inclusion-like nucleoli, and abundant cytoplasm.



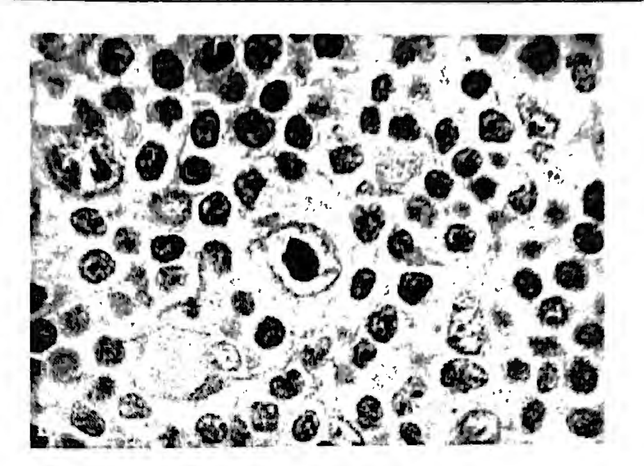
خليّة ريد-ستيرنبيرغ مشخّصة, لاحظ الفضين النوويين والبنيتان المشتملتان هما النّويّتان ووفرة السيتوبلازما.

Several Reed-Sternberg cell variants are also recognized. Mononuclear variants contain a single nucleus with a large inclusion-like nucleolus.

يمكن التّعرف كذلك الأمر على العديد من الأشكال المختلفة لخلايا ريد-ستيرنبيرغ إذ تحتوي الأشكال وحيدة نواة على نواة واحدة مع نويّة كبيرة مشتملة.



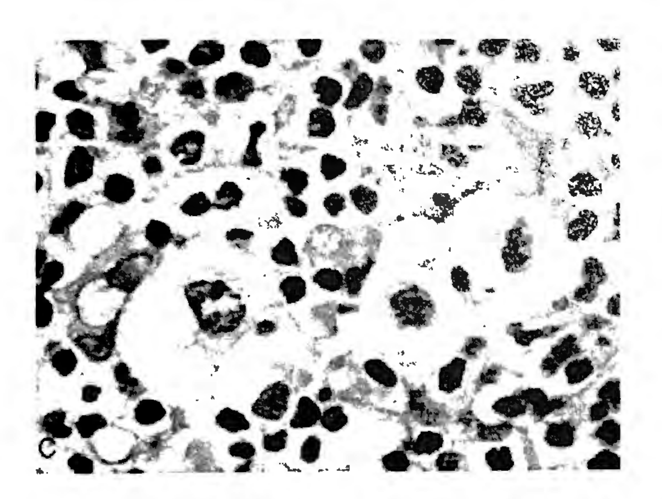
Reed-Sternberg cell, mononuclear variant



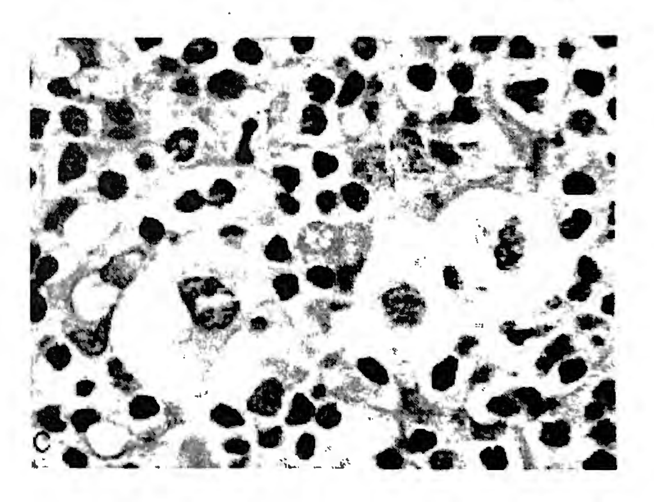
خليّة ريد-ستيرنبيرغ, الشّكل أحاديّ النّواة

Lacunar cells (seen in the nodular sclerosis subtype) have more delicate, folded, or multilobate nuclei and abundant pale cytoplasm that is often disrupted during the cutting of sections, leaving the nucleus sitting in an empty hole (a lacuna).

تمتلك الخلايا الجوبيّة (المشاهدة في النّوع الفرعيّ المصلّب العقيديّ (تصلّب عقيديّ)) أنوية دقيقة متعدّدة الفصوص ذات ثنيات (مطويّة) وكميّة وافرة من السّيتولازما الباهتة والّتي غالبا ما تتخرّب عند تحضير المقاطع (تحديدا في عمليّة القطع), تاركة النّواة لوحدها في حفرة تدعى بالجوب.



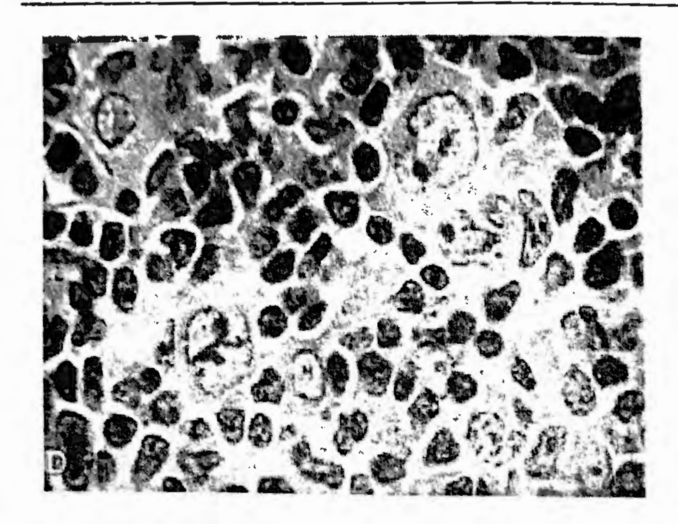
Reed-Sternberg cell, lacunar variant



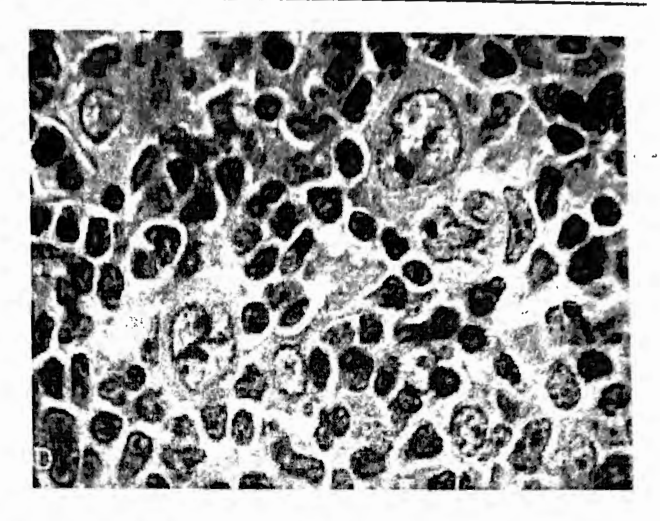
خليّة ريد- ستيرنبيرغ, الشّكل الجوبيّ

Lymphohistocytic variants (L&H cells) with polypoid nuclei, inconspicuous nucleoli, and moderately abundant cytoplasm are characteristic of the lymphocyte predominance subtype.

تعتبر الأشكال اللّمفاويّة-المنسجيّة (الخلايا اللّمفاويّة والمنسجات (نوع من البالعات الكبيرة)) ذات الأنوية عديدة الضّيغة الضّبغيّة والنّويّات الغير واضحة مع السّيتوبلازما الوفيرة بشكل معتدل مميّزة للنّوع الفرعيّ سيطرة (غلبة) الخلايا اللّمفاويّة.



Reed-Sternberg cell, lymphohistiocytic variant



خليّة ريد- ستيرنبيرغ, الشكل اللّمفاويّ المنسجي

4.3 Subtypes of Hodgkin Lymphoma

4.3.1 Nodular Sclerosis

4.3.1.1 Typical Clinical Features

This is the most common form of HL, constituting 65-70% of cases.

Usually a stage I or II disease.

It has a propensity to involve the lower cervical, supraclavicular, and mediastinal lymph nodes.

Frequent mediastinal involvement.

Equal occurrence in males and females (F = M).

Most patients are young adults.

This subtype is uncommonly associated with EBV.

The prognosis is excellent.

4.3 الأنواع الفرعيّة للمفوما هودجكن

4.3.1 المصلّب العقيديّ (تصلّب عقيديّ)

4.3.1.1 الملامح السّريريّة النّموذجيّة

يعتبر الشكل الأكثر شيوعا للمفوما هودجكن, مشكّلا حوالي 65-70% من مجمل الحالات.

يصنف عادة كمرض يتبع للتصنيف المرحليّ الأوّل أو الثاني.

يميل بنسبة عالية لإصابة العقد اللّمفاويّة الرّقبيّة السفليّة والعقد اللّمفاويّة فوق الترقوة والعقد اللّمفاويّة المنصفيّة.

تكثر فيه الإصابات المنصفيّة.

يتساوى فيه معدّل الإصابة بين الذكور والإناث.

أغلب المصابين به في سنّ الشّباب.

يعتبر هذا النّوع الفرعيّ مرتبطا بشكل غير شائع بفيروس إبشتاين-بار.

يتمتّع بإنذار ممتاز.

4.3.1.2 Morphology and Immunophenotype

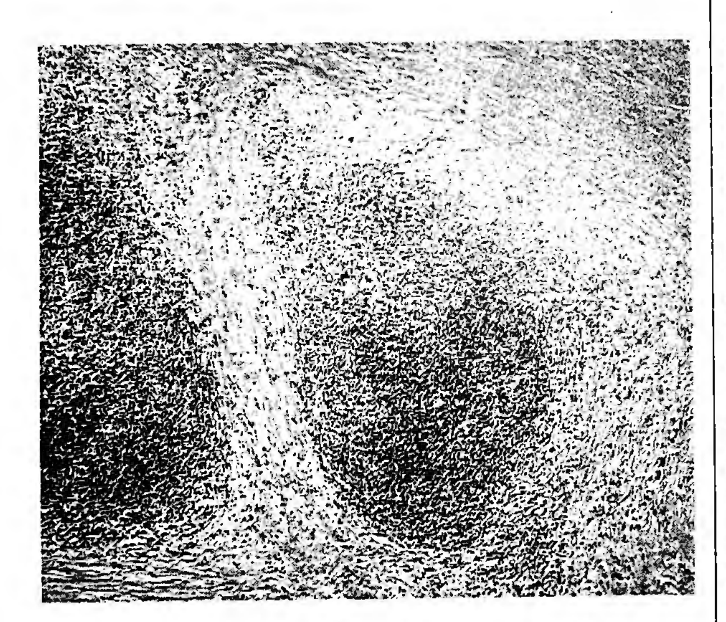
It is characterized by:

- The presence of lacunar variant Reed-Sternberg cells.

- The deposition of collagen in bands that divide involved lymph nodes into circumscribed nodules.

The Reed-Sternberg cells are found in a polymorphous background of T cells, eosinophils, plasma cells and macrophages.

The Reed-Sternberg cells in this and other "classical" HL subtypes have a characteristic immunophenotype; they are positive for, CD15, and CD30, negative for other B-cell markers, T-cell markers, and CD45 (leukocyte common antigen).



A low-power view shows well-defined bands of pink, acellular collagen that subdivide the tumor into nodules.

4.3.1.2 الدّراسة الشّكليّة والنّمط الظّاهريّ المناعيّ

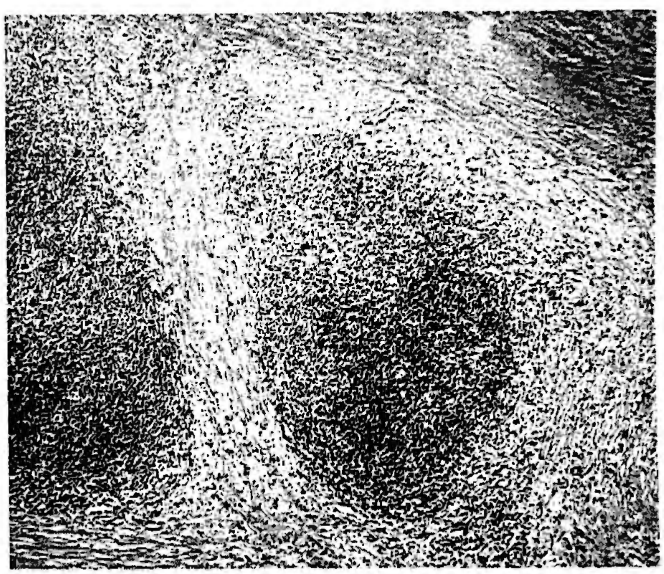
يمتاز بـ:

- وجود الشّكل الجوبي لخلايا ريد-ستيرنبيرغ

- ترسّب الكولاجين في مجموعات على شكل أشرطة تقسم العقد اللّمفاويّة المصابة إلى عقيدات متحدّدة.

تتواجد خلايا ريد-ستيرنبيرغ على خلفيّة (أرضيّة) متعدّدة الأشكال مكوّنة من الخلايا التّائيّة والحمضات والخلايا البلازميّة والبالعات الكبيرة.

تتمتّع خلايا ريد-ستيرنبيرغ في هذا النّوع وغيره من الأنواع الفرعيّة التّقليديّة للمفوما هودجكن بنمط ظاهريّ مناعيّ مميّز; حيث تكون إيجابيّة للـ CD15 و CD30, وسلبيّة لغيرها من واسمات الخلايا البائية والتّائيّة و CD45 (مستضد الخلايا البيضاء الشّائع).



مظهر بعدسة منخفضة التّكبير يظهر أشرطة زهريّة محدّدة المعالم للكولاجين اللّاخلويّ الّذي يقسم الورم إلى عقيدات.

4.3.2 Mixed Cellularity

This form of HL constitutes about 20-25% of cases.

it is more likely to be associated with older age, systemic symptoms such as night sweats and weight loss.

50% present as stage III or IV disease.

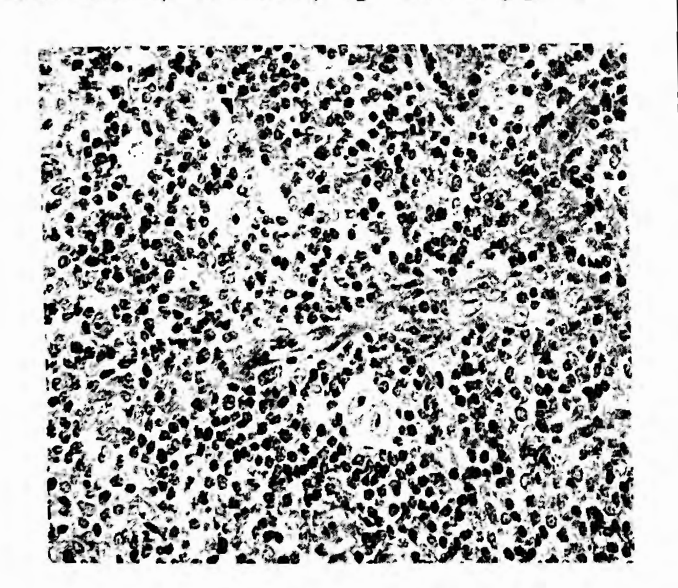
It is more common in males.

Background infiltrate rich in T lymphocytes, eosinophils, macrophages, plasma cells; admixed with diagnostic Reed-Sternberg cells.

The Reed-Sternberg cells are infected with EBV in about 70% of cases.

The immunophenotype is identical to that observed in the nodular sclerosis type. RS cells CD15+, CD30+; 70% EBV+

Nonetheless, the overall prognosis is very good.



4.3.2 المختلط الخلايا (خلويّة مختلطة)

يشكّل هذا النّوع الفرعيّ للمفوما هودجكن حوالي 20-25% من مجمل الحالات.

إنّه لمن الشائع أن يكون مترافقا مع التّقدّم في العمر وأن يتظاهر بأعراض جهازيّة كالتّعرّق اللّيليّ وفقدان الوزن.

تتظاهر 50% من الحالات كمرض يتبع للتّصنيف المرحليّ الثالث والرّابع.

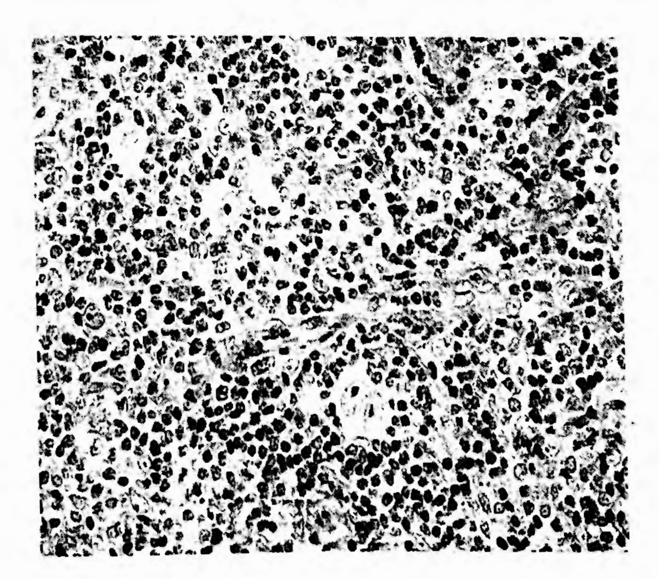
يعتبر أكثر شيوعا عند الذّكور منه عند الإناث.

إنّ الرّشيحة المكوّنة للخلفيّة (الأرضيّة) غنيّة بالخلايا اللّمفاويّة التائية, والحمضات, والبالعات الكبيرة, والخلايا البلازميّة ممزوجة مع خلايا ريد-ستيرنبيرغ.

تصاب خلايا ريد-ستيرنبيرغ بالعدوى بفيروس إبشتاين-بار في 70% من الحالات.

يتطابق النمط الظّاهريّ المناعيّ لذلك المشاهد في النّوع الفرعيّ المصلّب العقيديّ (تصلّب عقيديّ), حيث تكون خلايا ريد-ستيرنبيرغ إيجابيّة مع CD15 و CD30 ومع EBV في 70% من الحالات.

وبالرّغم من ذلك, فإنّ الإنذار الكلّيّ يبقى جيّدا جدا.



A diagnostic, binucleate Reed-Sternberg cell is surrounded by reactive cells, including eosinophils (bright red cytoplasm), lymphocytes, and histiocytes.

خليّة ريد-ستيرنبيرغ ثنائية النّواة مشخّصة, ومحاطة بالخلايا المتفاعلة الّتي تتضمّن الحمضات (ذات سيتوبلازما حمراء فاتحة) والخلايا اللّمفاويّة والمنسجات (نوع من البالعات الكبيرة).

4.3.3 Lymphocyte-Rich Type

4.3.3 النّوع الغنيّ بالخلايا اللّمفاويّة

This is an uncommon form of classical HL in which reactive lymphocytes make up the vast majority of the cellular infiltrate.

يعتبر شكلا غير شائع للمفوما هودجكن, حيث تشغل الخلايا اللّمفاويّة المتفاعلة الغالبيّة العظمى من الرّشيحة الخلويّة.

It is more common in males; tends to be seen in older adults.

يمتاز بكونه شائعا أكثر عند الذّكور, كما تكثر مشاهدته مع التّقدم في العمر.

This entity is distinguished from the lymphocyte predominance type by the presence of frequent mononuclear variants and diagnostic Reed-Sternberg cells with a "classical" immunophenotypic profile.

يتمّ تمييز هذا الكيان (النّوع) عن سيطرة (غلبة) الخلايا اللّمفاويّة بالوجود المتكرّر للأشكال أحاديّة النّواة وخلايا ريد-ستيرنبيرغ المشخّصة مع نمط ظاهريّ مناعيّ تقليديّ.

It is associated with EBV in about 40% of cases and has a very good to excellent prognosis.

يكون هذا النّوع مترافقا مع فيروس إبشتاين-بار في حوالي 40% من الحالات ويمتاز بإنذار يتراوح بين جيد جدا وممتاز.

4.3.4 Lymphocyte-Depletion Type

4.3.4 النّوع المستنفذ للخلايا اللّمفاويّة

Uncommon; more common in older males, HIV-infected individuals, and in developing (nonindustrialized) countries; often presents with advanced stage and systemic symptoms.

يمتاز هذا النّوع من لمفوما هودجكن بكونه غير شائع; ويزداد شيوعه عند الذّكور المتقدّمين في السّنّ, والأفراد المصابون بالعدوى بفيروس عوز المناعة البشريّ, وفي الدّول النّامية (الغير صناعيّة); والّتي غالبا ما يتظاهر المصابين فيها بمرحلة متقدّمة من المرض مع أعراض جهازيّة.

the overall outcome is somewhat less favorable than in the other subtypes.

تعتبر الحصيلة النّهائيّة للمرض غير مرغوبة مقارنة بالأنواع الفرعيّة الأخرى.

It is characterized by a paucity of lymphocytes and a relative abundance of Reed-Sternberg cells or their pleomorphic variants.

يتميز هذا النّوع بندرة الخلايا اللّمفاويّة فيه مع وفرة نسبيّة في خلايا ريد-ستيرنبيرغ أو أنواعها متعددة الأشكال المختلفة.

The immunophenotype of the Reed-Sternberg cells is identical to that seen in other classical types of HL.

كما يتطابق النّمط الظّاهريّ المناعيّ لخلايا ريد-ستيرنبيرغ في هذا النّوع مع ذلك المشاهد في الأنواع التّقليديّة الأخرى للمفوما هودجكن.

The Reed-Sternberg cells are infected with EBV in over 90% of cases. RS cells are CD15+, CD30+; most EBV+

تكون خلايا ريد-ستيرنبيرغ مصابة بالعدوى بفيروس إبشتاين-بار في أكثر من 90% من الحالات, كما تكون إيجابيّة لل CD15 و CD30 ومعظم EBV.

4.3.5 Nonclassical" variant Lymphocyte Predominance Type

This uncommon "nonclassical" variant of HL accounts for about 5% of cases..

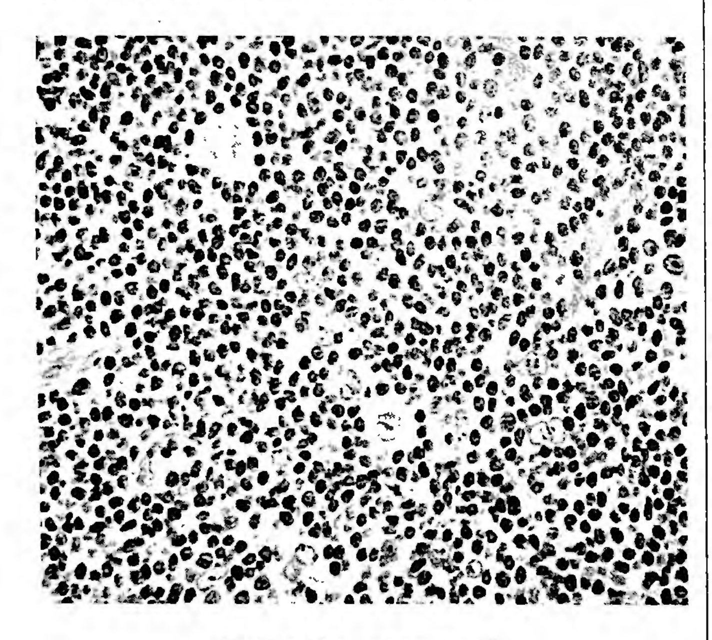
"Classical" Reed-Sternberg cells are usually difficult to find. Instead, this tumor contains so-called L&H (lymphocytic and histiocytic) variants, which have a multilobed nucleus resembling a popcorn kernel ("popcorn cell").

Eosinophils and plasma cells are usually scant or absent.

L&H variants express B-cell markers typical of germinal-center B cells, such as CD20 and are usually negative for CD15 and CD30.

In 3-5% of cases, this type transforms into a tumor resembling diffuse large B-cell lymphoma.

EBV is not associated with this subtype.



Notice the popcorn cell.

4.3.5 الشكل الغير تقليديّ وهو النوع الذي تسيطر (تغلب) فيه الخلايا اللّمفاويّة

يشكّل هذا النوع الغير كلاسيكي والغير شائع للمفوما هودجكن حوالي 5% من مجمل الحالات.

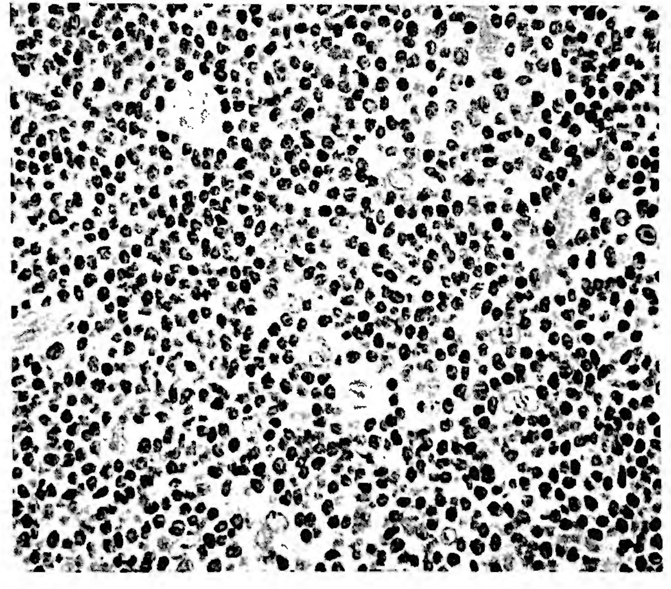
يصعب العثور على خلايا ريد-ستيرنبيرغ التقليديّة, وعوضا عن ذلك يحوي ما يعرف بـ L&H (الخلايا اللّمفاويّة والمنسجات) الأشكال اللّمفاويّة-المنسجيّة, والّتي تمتلك أنوية عديدة الفصوص مشابهة لنواة حبّة الفشار ("خليّة الفشار").

إنّ الخلايا البلازميّة والحمضات عادة ما تكون قليلة أو غائبة.

إنّ تعبير الأشكال L&H لواسمات الخلايا البائية هو ذاته التعبير النموذجي للخلايا البائية في المراكز المنتشة مثل CD20, وتكون سلبيّة لكل من CD15 و CD30.

يتحوّل هذا النوع في حوالي 3-5% من الحالات إلى ورم يمثل Diffuse Large B-cell Lymphoma.

لا يترافق هذا النوع الفرعي مع فيروس إبشتاين-بار.



لاحظ خليّة الفشار.

A majority of patients are males, usually younger than 35 years of age, who typically present with cervical or axillary lymphadenopathy.

يمثل الذكور غالبية المرضى, وعادة ما يكونون دون الـ 35 من العمر, ويتظاهرون في الحالة العادية بضخامة العقد اللمفاوية الرقبية والإبطية.

Mediastinal and bone marrow involvement is rare.

إن امتداد الإصابة لنقي العظم والمنصف أمر نادر.

In some series, this form of HL is more likely to recur than the classical subtypes, but the prognosis is excellent.

لوحظ في بعض الحالات أن هذا النوع من لمفوما هودجكن يتمتع باحتمالية نكس عالية مقارنة مع الأنواع الفرعية التقليدية, ولكن يبقى إنذاره ممتازا.

4.4 Clinical Features

4.4 الملامح السريرية

HL most commonly present as painless lymphadenopathy.

تتظاهر لمفوما هودجكن بشكل أكثر شيوعا كضخامة عقد لمفاوية غير مؤلمة.

Patients with the nodular sclerosis or lymphocyte predominance types tend to present with stage I–II disease and are usually free of systemic manifestations.

يتظاهر المرضى المصابون بالنوع المصلّب العقيدي (تصلّب عقيدي) أو بالنوع الذي تغلب فيه الخلايا اللمفاوية بمرض يتبع للتصنيف المرحلي الأول أو الثاني الذي يكون عادة خاليا من التظاهرات الجهازية.

Patients with disseminated disease (stages III–IV) or the mixed-cellularity or lymphocyte depletion subtypes are more likely to have constitutional symptoms, such as fever, night sweats, and weight loss.

المرضى المصابون بالشكل المنتشر من المرض (الذي يتبع للتصنيف المرحلي الثالث أو الرابع) أو بالأنواع الفرعية المختلط الخلايا (خلوية مختلطة) أو المستنفذ للخلايا اللمفاوية هم أكثر عرضة للإصابة بأعراض بنيوية كالحمى والتعرق الليلي وفقدان الوزن.

Cutaneous anergy resulting from depressed cell-mediated immunity is seen in most cases

يشاهد الاستعطال الجلدي, الناجم عن المناعة الخلوية المثبطة, في أغلب الحالات.

The mix of factors released from Reed-Sternberg cells may contribute to immune dysregulation.

قد يساهم المزيج من العوامل المفرزة من قبل خلايا ريد-ستيرنبيرغ في اضطراب التنظيم المناعي.

The spread of HL is remarkably stereotyped: nodal disease first, then splenic disease, hepatic disease, and finally involvement of the marrow and other tissues.

إن انتشار لمفوما هودجكن يخضع لنمط معين بشكل لافت للنظر, حيث تبدأ الإصابة في العقد متبوعة بأذية طحالية وكبدية, ثم تشمل الإصابة نقي العظم والأنسجة الأخرى.

Because of this behavior, radiation therapy can be curative for persons with early-stage disease.

وبفضل هذا السلوك النمطي في الانتشار فإن استخدام العلاج الشعاعي قد يشفي المصابين في المراحل المبكرة من المرض.

Thus, the staging of HL not only determines the prognosis, but also guides therapy.

وبذلك يكون التقييم المرحلي للمفوما هودجكن موجّها للخطة العلاجية كما ذكرنا في البداية, فضلا عن كونه محدّدا للإنذار.

Staging involves physical examination, radiologic imaging of the abdomen, pelvis, and chest, and biopsy of the bone marrow.

يتضمن التقييم المرحلي الفحص الجسدي والتصوير الشعاعي للبطن والحوض والصدر بالإضافة إلى خزعة من نقي العظم.

Systemic treatment is preferred whenever the staging is equivocal.

تفضل المعالجة الجهازية في حال غموض أو عدم وضوح التقييم المرحلي.

Clinical Staging of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas (Ann Arbor Classification)	
Stage	Distribution of Disease
I	Involvement of a single lymph node region (I) or a single extra-lymphatic organ or site (IE).
II	Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm alone (II) or localized involvement of an extra-lymphatic organ or site (IIE).
III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm without (III) or with (IIIE) localized involvement of an extra-lymphatic organ or site.
IV	Diffuse involvement of one or more extra-lymphatic organs or sites with or without lymphatic involvement.
All stages are further divided on the basis of the absence (A) or presence (B) of the following symptoms: unexplained fever, drenching night sweats, and/or unexplained weight loss of greater than 10% of normal body weight.	

التقييم المرحلي السريري للمفوما هودجكن واللمفومات اللاهودجكنية (تصنيف آن آربور المرحلي)	
المرحلة	توزّع المرض
I	إصابة منطقة عقد لمفاوية وحيدة (I) أو عضو/موقع خارج الجهاز اللمفاوي (IE).
II	إصابة منطقتا عقد لمفاوية أو أكثر لوحدهما في الجانب ذاته من الحجاب الحاجز (II) أو إصابة موضعية لعضو/ موقع خارج الجهاز اللمفاوي (IIE).
III	إصابة مناطق العقد اللمفاوية في كلا جانبي الحجاب الحاجز بدون (III) أو مع (IIIE) إصابة موضعية لعضو/ موقع خارج الجهاز اللمفاوي.
IV	الإصابة المنتشرة لعضو/موقع واحد أو أكثر خارج الجهاز اللمفاوي مع أو بدون الإصابة اللمفية.
يمكن تقسيم المراحل السابقة أيضا إلى (A) بناء على وجود أو (B) بناء على غياب الأعراض التالية: حمى غير مفسرة, تعرّق ليلي غزير و/أو فقدان وزن غير مفسر لأكثر من 10% من وزن الجسم.	

With current treatment protocols, tumor stage rather than histologic type is the most important prognostic variable.

بالنظر إلى بروتوكولات العلاج الحالية, يمكننا القول بأن التقييم المرحلي للورم بدلا من تقييمه نسيجيا, هو المتغير الأكثر أهمية في تحديد الإنذار.

The cure rate of patients with stages I and IIA is close to 90%.

إن معدل الشفاء لمرضى المرحلتين الأولى والثانية A قريب من ال 90%.

Even with advanced disease (stages IVA and IVB), disease-free survival at 5 years is 60-70%.

حتى في المراحل المتقدمة من المرض (المرحلتان الرابعة A والرابعة B), فإن معدل البقاء على قيد الحياة دون أمراض لمدة 5 سنوات يصل ل 60-70%.

Progress in the treatment of HL has created a new set of problems. Long-term survivors of chemotherapy and radiation therapy have an

وقد أوجد التقدم في علاج لمفوما هودجكن مجموعة جديدة من المشاكل إذ أضحى الناجون من المعالجة الكيميائية والشعاعية طويلة الأمد معرضون بشكل أكبر لخطر الإصابة بسرطانات ثانية, حيث تتصدر

متلازمات خلل التّصنّع النّقويّ وابيضاض الدّم النّقويّ الحادّ وسرطان الرّئة القائمة الّتي تشمل كذلك اللّمفومات اللاهودجكنية وسرطان الثّديّ والمعدة والغرن والورم الميلانينيّ.

Myelodysplastic syndromes, AML, and lung cancer head the list, but also included are NHL, breast cancer, gastric cancer, sarcoma, and melanoma.

ينسب خطر الإصابة بالأورام الصّلبة للمعالجة الشّعاعيّة, والّتي بدورها تم ربطها مع التّليف الرّئويّ وتسارع حدوث التّصلّب العصيديّ.

Most of the risk of solid tumors is attributable to radiation therapy, which has also been linked to pulmonary fibrosis and accelerated atherosclerosis.

إنّ خطر الإصابة بسرطان الثّديّ مرتفع بشكل خاصّ عند الإناث اللّواتي تلقّين علاجا شعاعيًا في منطقة الصّدر أثناء مرحلة المراهقة.

The risk of breast cancer is particularly high in females treated with radiation to the chest during adolescence.

يظهر أنّ أدوية المعالجة الكيميائيّة المؤلكلة مسؤولة عن الخطر المتزايد لابيضاض الدّم النّقويّ الحادّ وخلل التّصنّع النّقويّ.

Alkylating chemotherapeutic drugs seem to be responsible for the increased risk of AML and myelodysplasia.

ولحسن الحظ, يبدو بأنّ التراكيب الجديدة من أدوية المعالجة الكيميائيّة والاستخدام الحكيم للمعالجة الشّعاعيّة تساعد على تجنب حدوث هذه الاختلاطات بشكل كبير, وهي شافية بالقدر ذاته.

Fortunately, newer combinations of chemotherapeutic drugs and more judicious use of radiation therapy seem to largely avoid these complications and are equally curative.

ترجمة وإعداد الطّالب فراس خليل خانه

د. لينا غبرو

UTERUS

- **Anatomy**: The uterine corpus (body) is smaller than the cervix at birth and during childhood, but increases rapidly in size after puberty.
- The endometrium is composed of glands and stroma.
– **It is thin at birth**, when it consists of a continuous surface of cuboidal epithelium that dips to line a few sparse tubular glands.
– **After puberty**, it thickens. The superficial two thirds, the "**zona functionalis**," responds to hormones and is shed with each menstrual phase. The deepest third, the **basal layer,** is the germinative portion and with each cycle regenerates a new functional zone.
– **The myometrium is composed of tightly interwoven bundles of smooth muscle that form the wall of the uterus.**

- Inflammation
- The endometrium and myometrium are relatively resistant to infections, primarily because the endocervix normally forms a barrier to ascending infection.

الرحم

- **الناحية التشريحية** :جسم الرحم اصغر من العنق عند ولادة الانثى في الطفولة و لكن سرعان ما يكبر عند البلوغ.
- بطانة الرحم: مؤلفة من غدد و لحمة، تكون دقيقة عند الولادة ، تتالف من سطح مستمر لخلايا ظهارية مكعبة و التي تنغرس للأسفل لتشكل غدد أنبوبية قليلة.
- بعد البلوغ تتثخن (الثلثين السطحيين)في المنطقة الوظيفية استجابة للهرمونات و تتنكس مع كل طمث ،(الثلث العميق)المنطقة القاعدية يولد منطقة وظيفية جديدة مع كل دورة .
- عضلية الرحم مكونة من حزم عضلية متداخلة بشكل كبير و قوي لتكون جسم الرحم.
- الرحم محمى من الإنتان و ذلك لأن بطانة العنق تشكل حاجز ضد الانتان الصاعد.

- Thus, although chronic inflammation in the cervix is an expected and frequently insignificant finding, it is of concern in the endometrium, excluding the menstrual phase.

Acute Endometritis

- Is uncommon and limited to **bacterial infections** that arise **after delivery or miscarriage.**
- **Retained products of conception** are the usual predisposing influence; the causative agents include group A hemolytic streptococci, staphylococci, and other bacteria.
- The inflammatory response is chiefly limited to the **interstitium** and is entirely nonspecific.

- Removal of the retained gestational fragments by curettage, accompanied by **antibiotic therapy,** is promptly followed by remission of the infection.

- **Chronic Endometritis**

Occurs in the following settings:

1. in **postpartum** or post-abortion patients with retained gestational tissue;

• مع ذلك فإن الالتهاب المزمن للعنق متوقع و متكرر الحدوث ولكن يثير الاهتمام عند انتقاله للبطانة الرحمية (باستثناء الطمث)

• التهاب باطن الرحم الحاد **Acute endometritis**: غير شائع (بعكس التهابات عنق الرحم) و يعزى إلى العدوى البكتيرية بعد الوضع و الإجهاض العفوي، بقايا المحصول الحملي تؤهب للإصابة، و العوامل المتهمة: المجموعة A من العقديات و العنقوديات، و الاستجابة الالتهابية محصورة في النسيج الخلالي و غير نوعية.

• إن ازالة الأجزاء الحملية الباقية بالكورتاج مع اعطاء الصادات يؤدي الى اقلال العدوى.

• التهاب باطن الرحم المزمن **Chronic endometritis**: (اهم سبب له هو الكلاميديا) يحدث في الظروف التالية:

1- بعد الوضع او الإجهاض وذلك عند بقاء انسجة من محصول الحمل .

2. in women with **intrauterine contraceptive devices;**

3. in women with **tuberculosis,** either from miliary spread or, more commonly, from drainage of tuberculous salpingitis.

4. The chronic endometritis in all these cases **is secondary to another underlying cause.**

- In about 15% of cases no cause is obvious, yet **plasma cells** (which are not present in normal endometrium) are seen together with **macrophages and lymphocytes.**
- Some women with this so-called nonspecific chronic endometritis have gynecologic complaints such as **abnormal bleeding, pain, discharge**, and **infertility**.
- **Chlamydia** may be involved and is commonly associated with both acute (e.g., polymorphonuclear leukocytes) and chronic (e.g., lymphocytes, plasma cells) inflammatory cell infiltrates. The organisms may or may not be successfully cultured.
- Importantly, **antibiotic therapy** is indicated because it may prevent other sequelae (e.g., salpingitis).

2- عند وضع اللولب ICD .

3- السل إما بسبب الأصابة الدخنية أو التهاب الملحقات السلي .

4- ناتج عن سبب مستبطن آخر.

- لا يوجد سبب واضح في 15% من الحالات مع وجود رشاحة من البالعات و اللمفاويات و الخلايا البلازمية .
- البعض يكون لديهم مشاكل نسائية أخرى كالعقم و الالم و النزف .
- الكلاميديا شائعة التورط و لا سيما انها تترافق مع الرشاحة الحادة و المزمنة و لكن من الصعب زراعتها (و العصيات الأخرى بشكل عام).
- تستطب الصادات و ذلك لمنع أي عقابيل أخرى مثل التهاب الملحقات العضال الغدي.
- التهاب الملحقات العضال الغدي

Adenomyosis is the presence of **endometrial glands** and **stroma** within the myometrium.

- The most clinically significant correlation between symptoms of pain, **dysmenorrhea** or **menorrhagia** and pathologic finding of adenomyosis, occurs if the glands are **at least 2 to 3 mm** beneath the endometrial myometrial junction.
- Adenomyosis is more likely to be symptomatic the **more deeply** it penetrates the myometrium.

- **Pain** occurs as foci of adenomyosis enlarge when blood is entrapped during menses.
- **One fifth** of all uteri removed at surgery show some adenomyosis.

1/5

PATHOLOGY: The myometrium discloses small, soft, tan areas, some of which are cystic.

- Over time, the uterus may also become **enlarged** from **cyclic bleeding** into these foci.

- **Microscopic examination** reveals **glands** lined by proliferative to **inactive endometrium** and surrounded by **endometrial stroma** with varying **degrees of fibrosis**.

Adenomyeosis : هو وجود غدد بطانة الرحم مع اللحمة ضمن العضل الرحمي.

• أهم الأعراض السريرية: الألم – عسرة الطمث – غزارة الطمث (هام)

الموجودات المرضية: غدد أسفل ب 2-3سم على الأقل من الوصل البطاني العضلي .

• تزداد الأعراض مع زيادة عمق الغدد المنغرسة في العضل.

• والألم يحدث على شكل نوبات .تتضخم الغدد المنغرسة في العضل عندما يتجمع الدم فيها عند الطمث .

1/5 من الأرحام المستأصلة جراحيا يبدي عضال غدي المصل حيث يبدي مناطق صغيرة و قد تكون كيسية مع الوقت و قد تتضخم مع النزف الدوري في هذه البؤر (أهم شي انو الغدد هون مابتتغير مع الدورة الطمثية(يعني الغدد مالن وظيفيات) بعكس الانتباذ البطاني الرحمي).

بالفحص المجهري: توجد غدد مبطنة ببطانة الغدد الطبيعية و تكون تكاثرية أو غير فعالة محاطة بلحمة مع درجات مختلفة من التليف .

Myometrium Hypertrophic and Nodular

Endometrial stroma

proliferative or Inactive } Endometrium

Fibrosis

- **Secretory changes** are rare except during pregnancy or in patients treated with progestins.
- Often myometrium nearby is locally **hypertrophic and nodular.**
- **Extension of hyperplastic or neoplastic endometrium** from the endometrial functionalis into adenomyotic foci may occur.

• التغيرات الإفرازية نادرة و لكن توجد في الحمل عند المعالجة بالبروجيسترون و العضل المحيط يكون مفرط التنسج و عقدي .

endometrial Functionalis } => Hyperplastic or Neoplastic (Endometrium) } => adenomyotic Foci

- **Endometriosis**: is the presence of endometrial tissue **outside of the uterus**. It most commonly consists of both endometrial glands and stroma, but rarely consists only of endometrial stroma.
- It occurs in the following sites, in descending order of frequency:
  - **Ovaries;**
  - **Uterine ligaments;**
  - **Rectovaginal septum;**
  - **Pelvic peritoneum;**
  - **Large and small bowel and appendix;**
  - **Mucosa of the cervix, vagina, and fallopian tubes; and laparotomy scars.**

• الانتباذ الرحمي Endometriosis :(الغدد فعالة هون) هو وجود بطانة رحمية خارج الرحم و مكونة من غدد و لحمة و لكن نادراً ما تكون مكونة من لحمة فقط.

المواقع الشائعة مرتبة من الأكثر إلى الأقل شيوعاً: المبيض، الأربطة الرحمية ،الحاجزالمستقيمي المهبلي، البريتوان الحوضي، الأمعاء و الزائدة، مخاطية العنق و المهبل و أنبوب فالوب و ندوب فتح البطن...و لا تظهر خلايا تشبه الآفة الحبيبية.

- Endometriosis is an important clinical condition; it often causes **infertility, dysmenorrhea** (painful menstruation), **pelvic pain**, and other problems.

• الانتباذ البطاني هو أمر سريري مهم.. لأنه قد يسبب العقم أو ألم عند الطمث أو الم حوضي أو مشاكل اخرى.

• The disorder is principally a **disease of women in active reproductive life**, most often in the third and fourth decades, affecting approximately **10% of women.**

• Uncommonly, endometriosis can show features (metastasis and invasion) similar to malignant tumors.

• When these features are present they often contribute to significant complications. For example, invasion of the muscular wall of the bowel can result in intestinal symptoms .

• **Morphology:**The foci of endometriosis respond to both extrinsic cyclic (ovarian) and intrinsic **hormonal stimulation** with periodic bleeding.

• This produces nodules with **a red-blue to yellow-brown appearance** on or just beneath the **mucosal and/or serosal surfaces** in the site of involvement.

• When the disease is extensive, organizing hemorrhage causes extensive **fibrous adhesions** between tubes, ovaries, and other structures and obliterates the pouch of Douglas.

3/4
4
4th

• وهذا الاضطراب يحدث بشكل اساسي عند النساء في سن النشاط التتناسلي.. وغالبا في العقدين التالت والرابع وتصاب به حوالي 10% من السيدات.

• بشكل غير شائع الانتباذ البطاني يمكن أن تظهر ميزات (نقائل وغزو) مشابهة للأورام الخبيثة.

• عندما تكون موجودة فهذا يؤدي إلى اختلاطات واضحة مثل أعراض معوية ناجمة عن غزو الجدار العضلي .

• **شكليا:** تستجيب هذه البطانة لكل من الهرمونات المبيضية و النخامية مع نزف دوري (لسائل) ذات لون ازرق محمر إلى بني مصفر على المخاطية او تحت المخاطية و ذلك حسب مكانها.

• عندما تكون كبيرة و يكون النزف منتظم قد تسبب التصاقات ليفية بين الأقنية و المبيض و غيرها من البنى و حتى سد جيب دوغلاس .

- The ovaries may become markedly distorted by large cystic masses (3 to 5 cm in diameter) filled with brown fluid resulting from previous hemorrhage; these are often referred to clinically as **chocolate cysts.**
- Aggressive forms of endometriosis can infiltrate tissues and cause **fibrosis and subsequent adhesions.**
- **Clinical signs and symptoms** usually consist of **severe dysmenorrhea**, **dyspareunia** (pain with intercourse), and pelvic pain due to the intrapelvic bleeding and periuterine adhesions.
- **Pain** on **defecation** indicates rectal wall involvement, and **dysuria** results from involvement of the serosa of the bladder.
- **Intestinal disturbances** may appear when the small intestine is affected.
- **Menstrual irregularities** are common, and infertility is the presenting complaint in 30% to 40% of women.
- In addition, though uncommon, malignancies can develop in this setting, suggesting that endometriosis contains "at-risk" epithelium.

Infertility

- المبايض تصبح غريبة الشكل و تحوي على كتلة كيسية بقطر 3-5سم مملؤة بسائل بني ناتج عن نزوف سابقة ويشار لها بالكيسة الشوكولاتية(يعني الendometriosisضمن المبيض يسمى كيسة شوكولاتية هام) الشكل العدواني ممكن أن يرتشح الى النسج و يؤدي إلى التصاقات.
- الأعراض و العلامات السريرية : عسرة طمث شديدة و عسرة والم جماع (هام)dyspareunia و ذلك ل نزف داخل لحوض و التصاقات حول الرحم.
- ألم التغوط يشير إلى التصاقات جدار المستقيم و عسرة تبول ناجم عن التصاقات مصلية بالمثانة.
- و الاضطرابات المعوية تظهر عندما تصاب الأمعاء الدقيقة.
- اضطرابات الطمث و العقم شائعة، وعدم الخصوبة تشكل 40% و 30% من الشكايات.
- الخباثات ممكن أن تتطور و هذا يقترح أن الانتباذ الرحمي يحوي على ظهارة عالية الخطورة.

- **Endometrial polyp**:

Endometrial polyps are **exophytic masses** of variable size that project into the endometrial cavity.

- They may be found at **any age**, but are most frequent around and **shortly after the menopause**. They are present in about 15–20% of women.

- They may be single or multiple and are usually sessile, measuring from 0.5 - 3 cm in diameter, but are occasionally large and **pedunculated** .
- They may also expand the cervical canal and present at the **external cervical os.**
- Polyps may be asymptomatic or may cause **abnormal bleeding** if they ulcerate or undergo necrosis.
- There is an increased incidence of endometrial polyps with HRT usage, either estrogen-only HRT or combined preparations.
- They have been observed in association with the administration of **tamoxifen**. This drug is often used in the therapy of breast cancer due to its anti-estrogenic activity on the breast. However, tamoxifen has **weak estrogenic effects in the endometrium.**

- بوليب باطن الرحم endometrial polyp:

كتلة خارجية التثبت ذات حجم متغير تبرز ضمن الرحم.

- تظهر في أي عمر ولكن تميل للتطور بعد فترة قصيرة من انقطاع الطمث وتصيب حوالي 20-50% من النساء.(البوليب لايستجيب للبروجسترون)

- يمكن أن تكون واحدة أو متعددة وعادة تكون لاطئة ولكن يمكن أن تكون ذات سوية وكما تبلغ 0.5-3سم قطراً يمكن أن تبرز عبر الفوهة الخارجية للعنق(الشكل المعنق)

- يمكن أن تكون لاعرضية أو قد تسبب نزف عندما تتقرح وتتنخر، وتزداد احتمالية الإصابة بها عند العلاج بHRT.

(hormone replacement therapy) وذلك سواء ان احتوت الوحدة على الاستروجين او البروجيسترون او كلاهما.

- كما لوحظ تصاحبها مع المداواة بال tamoxifenهو دواء يستعمل في علاج سرطان الثدي لما يملكه من تأثير مضاد للاستروجين على الثدي ولكنه يملك تاثير استروجيني ضعيف على البطانة .



Polyp → asymptomatic (No bleeding)
Hyperplasia → bleeding common

- The histological features of a polyp, not all of which are present in every case, include the following:
1. Polypoid pieces of tissue **lined by epithelium on three sides.**
2. Most commonly the glands within polyps are **hyperplastic or atrophic** (in postmenopausal women).
3. the stroma is composed of spindle **(fibroblast-like)** cells, contains abundant extracellular connective tissue, and has **large blood vessels with thick walls.**
4. but The glands and stroma of the polyp are **unresponsive to progesterone stimulation** and retain their integrity throughout the menstrual cycle.

- Endometrial polyps **are not ordinarily precancerous**, but Rarely up to 0.5% harbor adenocarcinoma. the performance of a hysterectomy should be considered.
- **Endometrial Hyperplasia**: an important cause of abnormal bleeding, is defined as an increased proliferation of the endometrial glands relative to the stroma, resulting in an increased **gland-to-stroma ratio** when compared with normal proliferative endometrium.

• الصفات النسيجية(لا يشترط وجودها كلها في كل الحالات): و هي :

1- القطع البوليبية (من النسيج) تكون مغطاة بظهارة من جوانبها الثلاثة .
2- بشكل عام معظم الغدد البوليب تكون إما مفرطة التصنع أو لا تصنعية و خصوصا عند النساء في سن الحكمة(اليأس)
3- اللحمة مكونة من خلايا مغزلية (شبه مولدات الليف) و نسيج ضام كثيف مع أوعية كبيرة ثخينة الجدار.
4- اللحمة و الغدد لا تستجيب للبروجسترون (هام)و تحافظ على تماسكها خلال الدورة الشهرية .

• وليس من الاعتيادي ان تكون البوليبات حالة ما قبل سرطانية و لكن 0.5% تحمل خطر السرطانة الغدية و اجراء استئصال الرحم يجب ان يؤخذ بعين الاعتبار.

• فرط تصنع باطن الرحم Endometrial hyperplasia: و هو سبب هام لحدوث النزف الشديد و يعرف بازدياد تكاثر الغدد بالنسبة للحمة و هذا يؤدي إلى ازدياد معدل الغدد إلى اللحمة إذا ما قورنت مع البطانة الطبيعية .

Hyperplasia = gland ↑ / Strom = ↑

- Endometrial hyperplasia deserves special attention because of its relationship with **endometrial carcinoma.**

Clinicopathologic and epidemiologic studies have supported the **malignant potential** of endometrial hyperplasia and the concept of a continuum of proliferative glandular lesions culminating, in some cases, in carcinoma.

- Molecular studies have confirmed this relationship, since endometrial hyperplasia and carcinoma **share specific molecular genetic alterations.**
- Endometrial hyperplasia is associated with **prolonged estrogen stimulation** of the endometrium, which can be due to **anovulation, increased estrogen production** from **endogenous sources**, or **exogenous estrogen.**
- Thus, conditions associated with hyperplasia include
  - **Obesity,**
  - **Late Menopause**
  - **Polycystic ovarian disease** (including stein-leventhal syndrome),
  - **Functioning granulosa cell tumors of the ovary,**

- يحتاج هذا الداء إلى اهتمام خاص بسبب علاقته مع سرطان باطن الرحم(هام).

الدراسات السريرية المرضية و الوبائية تدعم الدور الخبيث لفرط تصنع باطن الرحم و تسلسل الحوادث للآفات مفرطة التصنع و تحولها في بعض الحالات إلى سرطانة.

- و الدراسات الجزيئية تؤكد هذه العلاقة بين السرطانة و فرط التصنع ل باطن الرحم حيث تبين اشتراكهما بنفس الخصائص و التبدلات الجينية الحديثة.
- و هذه الحالة تتصاحب مع زيادة التنبيه بالاستروجين للبطانة و ذلك بسبب عدم او لإباضة و ازدياد الاستروجين سواء من مصدر داخلي أو خارجي.

- مجموعة الحالات التي تصاحب فرط التصنع:
  - السمنة
  - تأخر سن اليأس
  - أمراض المبيض متعدد الكيسات(بما فيهم متلازمة شتاين ليفينتال)
  - أورام الخلايا الحبيبية الوظيفية في المبيض

- Excessive cortical function (cortical stromal hyperplasia),
- Prolonged administration of estrogenic substances (estrogen replacement therapy).

HRT

- فرط وظيفية قشر الكظر
- HRT

• These are the same influences postulated to be of pathogenetic significance in some endometrial carcinomas.

• Morphology: Based on **architectural** and **cytologic** features, endometrial hyperplasia is divided into four major categories:

باطن الرحم. شكلياً:
تقسم إلى أربع أنواع(اعتماداً على بنية النسج و اللحمة) :
بدون اللانمطية (بسيطة و معقدة)
مع اللانمطية (بسيطة (نادرة) و معقدة).

• **Hyperplasia Without Cytologic Atypia**

1. **Simple hyperplasia without atypia,**

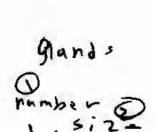
- also known as **cystic or mild hyperplasia,**
- is characterized by glands of various sizes and irregular shapes with cystic dilatation.
- There is a mild increase in the gland-to-stroma ratio. The epithelial growth pattern and cytology are similar to those of proliferative endometrium, although mitoses are not as prominent.

-1 فرط تصنع بدون لانمطية
(بسيطة) simple hyperplasia without a typia : و يعرف بفرط التصنع الحقيقي أو الكيسي. يتميز ب: غدد متنوعة الحجم مع أشكال غير منتظمة و توسعات كيسية .

• هناك زيادة طفيفة في معدل الغدد إلى اللحمة كما ان نمط النمو مشابه لما في بطانة الرحم في الطور التكاثري ، و مظاهر الانقسام غير مسيطرة.

– These lesions uncommonly progress to adenocarcinoma (approximately **1%**) and largely reflect a response to persistent estrogen stimulation.

• لا تتطور عادة إلى سرطانة غدية (احتمال التطور 2%) و تعزى إلى الاستجابة للتنبيه المستمر بالاستروجين .



2. **Complex hyperplasia without atypia**

• shows an increase in the number and size of endometrial glands, **marked gland crowding**, and **branching of glands**.

• As a result, the glands may be crowded **back-to-back** with little intervening stroma and **abundant mitotic figures**.

• However, the glands remain distinct and nonconfluent, and the epithelial cells remain **cytologically normal**.

• This class of lesions has about a **3%** progression to carcinoma, lower than that of simple hyperplasia with atypia.

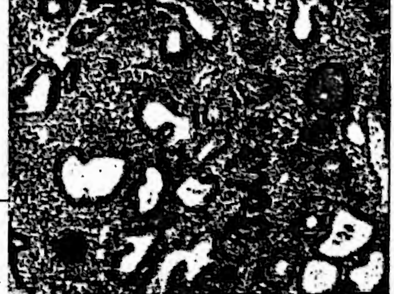
-2 فرط التصنع المعقد بدون لانمطية

complex hyperplasia without a typia

• يظهر زيادة في عدد الغدد و حجمها (زحام في الغدد) و تفرعها.

• و بالنتيجة، تزدحم الغدد بشكل ظهر لظهر مع لحمة بينية قليلة و مظاهر انقسامية مسيطرة ، ولكن الغدد تبقى متمايزة عن بعضها و غير متماكبة و الخلايا الظهارية تحافظ على بنيتها الطبيعية .

هذا الصنف يحمل 3% خطر التحول إلى سرطانة ، و ذلك أخفض من فرط التصنع البسيط مع اللانمطية.



3. **Simple atypical hyperplasia (very rare)**

- is uncommon. Architecturally it has the appearance of simple hyperplasia, but there is **cytologic atypia** within the glandular epithelial cells, as defined by loss of polarity, vesicular nuclei, and prominent nucleoli.
- Approximately **8%** of such lesions progress to carcinoma.

-

- **Complex atypical hyperplasia**: has considerable morphologic overlap with **well-differentiated endometrioid adenocarcinoma,** and an accurate distinction between complex hyperplasia with atypia and cancer **may not be possible without hysterectomy.**
- It has been found that approximately **23% -48%** of women with a diagnosis of complex hyperplasia with atypia **have carcinoma** when a hysterectomy is performed shortly after the endometrial biopsy or curettage.
- In one study, in which women with complex hyperplasia with atypia were treated with progestin therapy alone, **50%** had persistent disease, **25%** recurred, and **25%** progressed to carcinoma.

3- فرط التصنع البسيط مع اللانمطية

(نادر) simple atypical hyperplasia :غير شائع ، بنيويا يبدو كفرط التصنع البسيط و لكن هناك لانمطية خلوية و التي تتسم بفقدان القطبية، الأنوية الحويصلية و النويات البارزة.

هذه الآفات تحمل 8% خطر للتحول إلى سرطانة .

• فرط التصنع المعقد اللانمطي complex atypical hyperplasia : (هالنوع مهم)

له تداخل شكلي كبير مع السرطانة الغدية جيدة التمايز و التمييز الدقيق بينهما قد يكون غير ممكن بدون استئصال الرحم.

• وجد أنه حوالي 23-48% من النساء مع الآفة السابقة لديهن سرطانة و ذلك عند استئصال الرحم مباشرة بعد الخزعة و الكشط.

• في دراسة اخرى وجد أن النساء اللواتي شخص لديهن الآفة السابقة و عولجن بالبروجستين لوحده 50% لديهن مرض مستمر و 25% نكس المرض بعد شفاء و 25% تحول إلى سرطانة.

- Currently, complex hyperplasia with atypia is managed by **hysterectomy** or, in young women, a trial of progestin therapy and close follow-up. The low rate of regression usually requires the removal of the uterus.

- **Endometrial carcinoma** is the most common invasive neoplasm of the female genital tract and the fourth most frequently diagnosed cancer in women in the USA. In Worldwide, approximately **150,000 cases** are diagnosed each year, making endometrial carcinoma **the fifth most common cancer in women.**
- The incidence of endometrial cancer varies widely throughout the world. The highest rates occur in **North America** and Europe, whereas rates in developing countries and Japan are four to five times lower.
- The incidence is also about **twice as high in whites** compared to blacks. However, the proportion of endometrial cancer related deaths is **higher in blacks** due to a relative increase in the incidence of high-risk endometrial carcinoma in the black population.

4th Frequent Cancer in women

• حاليا العلاج هو باستئصال الرحم ولكن عند الشابات يمكن العلاج بالبروجستينن مع المراقبة الحذرة ، عندما تكون معدل تراجع المرض قليل فإن ذلك يستطب استئصال الرحم.

• سرطانة باطن الرحم endometrial carcinoma : يعد التشوه الغازي الأكثر شيوعاً في الطرق التناسلية الأنثوية ورابع من حيث التشخيص في الولايات المتحدة و على مستوى العالم ، يقدربان هناك 150×100000 حالة تشخص سنويا ذلك يجعل السرطانة الرحمية تحتل المركز الرابع عند النساء.

• الحدوث يتنوع عبر العالم و تتصف أميركا الشمالية و اوروبا 2بمعدل حدوث أعلى بين البلدان النامية (العالم الثالث) و اليابان يملك معدل حدوث أخفض بخمس مرات من ذلك.

• كما أن العرق الأبيض أعلى إصابة من الأسود.

ولكن معدل الوفاة بسرطانة الرحم هو أعلى عند العرق الأسود و ذلك لزيادة حدوث سرطانة عالية الخطورة عند العرق الأسود.

- The reason for this is not well understood but access to and **quality of health care** as well as **genetics** are considered possible factors

Classification:

- Based on **clinicopathologic, immunohistochemical** and **molecular genetic** features, endometrial carcinoma can be broadly divided into two major categories, referred to as **type I** (endometrioid carcinoma) and **type II** (non-endometrioid carcinoma).
- **Type I endometrioid carcinomas**

– about **(80%–85%)** of endometrial carcinomas, are often preceded by **endometrial hyperplasia**, precursors and are associated with **estrogenic stimulation.**

– They occur mainly in **pre- or perimenopausal** women and are associated with **obesity, hyperlipidemia, anovulation, infertility** and **late menopause.**

– Typically, most endometrioid carcinomas are **confined to the uterus** and follow a **favorable course.**

• سبب ذلك غير مفهوم تماماً ولكن نوعية الصحة و الجينات عوامل مفسرة ممكنة

التصنيف:

• اعتماداً على الخصائص المرضية السريرية و المناعية النسيجية و الجينية الجزئية يمكن تصنيف السرطان إلى نوعين هما:

1- السرطانة شبه الرحمية (شبه البطانة الرحمية)

2- السرطانة لاشبه الرحمية

النمط الأول : سرطانة شبه الرحمية

endometrial carcinoma: تشكل حوالي 8 0_85 %من سرطانة الرحم و غالباً تسبق بفرط تصنع (التي تشكل طليعة لها)(اي ينشأ على أرضية فرط تصنع) وترافق مع تنبيه بالاستروجين.

• وتحدث قبل او حول سن الحكمة وتتصاحب مع السمنة، ارتفاع الشحوم للدم، اللا إباضية ، العقم، سن اليأس المتأخر.

• بشكل عام معظم السرطانة شبه الرحمية تنحصر في الرحم وكما أن مسير المرض يميل لصالح المريض(انذاره جيد).

- **type II nonendometrioid carcinomas:**
  - about **10-15%** of endometrial carcinomas, arising occasionally in endometrial polyps or from precancerous lesions in **atrophic endometria** (endometrial "intraepithelial" carcinoma).
  - are **not associated with estrogen stimulation** or hyperplasia,
  - readily **invade myometrium** and vascular spaces and are **highly lethal**.
  - The molecular alterations of endometrioid (type I) carcinomas are different from those of the nonendometrioid (type II) carcinomas.

النمط الثاني: سرطانة لاشبه الرحمية

تشكل: nonendometriond carcinomas 10-15% من الحالات ، و هي سرطانة مصلية حليمية و تنشأ على أرضية بوليب أو آفة ما قبل سرطانية (ضمور الظهارة الرحمية) أو ما يسمى سرطانة ضمن الظهارية .

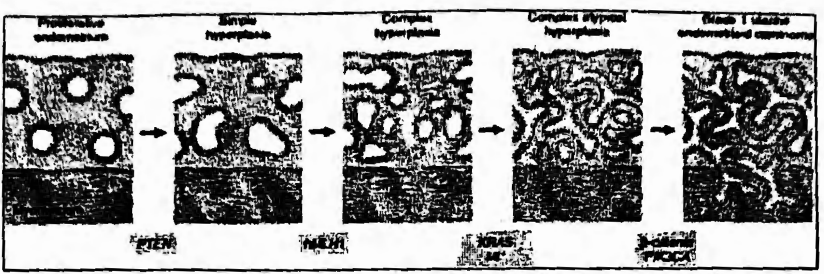
• لا تترافق مع التنبيه الاستروجيني او فرط التصنع، تغزو بسرعة العضلية الرحمية و هي قاتلة بمعدلات إماتة مرتفعة.

• التبدلات الجزيئية للنمط الأول مختلفة عنها في النمط الثاني.

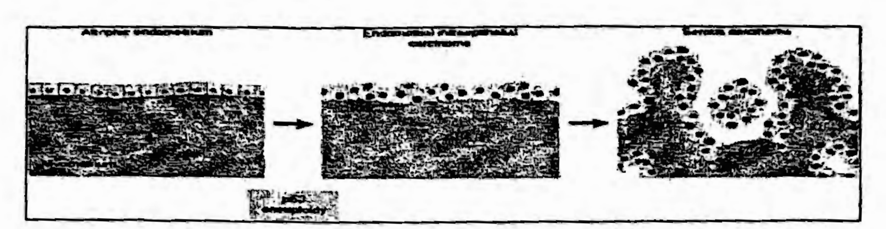
(هاد الجدول مهم كتير).

Feature	Type I	Type II
Unopposed estrogen	Present	Absent
Menopausal status	Pre- and perimenopausal	Postmenopausal
Precursor lesion	Atypical hyperplasia	Endometrial intraepithelial Carcinoma in atrophic endometria /polyps
Tumor grade	Low	High
Myometrial invasion	Variable, often minimal (Superficial)	Variable, often deep
Histologic subtypes	Endometrioid	Serous and clear cell
Behavior	Indolent	Aggressive
Genetic alterations	PTEN mutation Microsatellite instability K-ras mutation	P53 mutation

22



Schematic diagram depicting the development of type I endometrial carcinoma arising in the setting of hyperplasia.



Schematic diagram of the development of type II endometrial carcinoma.

شكلياً :

• النمط الأول: عيانياً: إما أن تكون السرطانة موضعة أو بوليبية أو منتشرة على سطح البطانة كاملة.

• الانتشار يحدث بالغزو المباشر للعضلية الرحمية و مع استمرارية الغزو يتم دعم الانتشار للبنى خارج الرحم.

• الانتشار في الأربطة العريضة يؤدي إلى كتل مجسوسة.

• و هذا النمط مؤلف من خلايا غدية بالكامل و يشكل 80-85% من سرطانة الرحم و ذلك كمظهر نسيجي.

- **Morphology of endometrioid adenocarcinoma** (Type I)
- On gross inspection, endometrial carcinoma can be either a **localized polypoid** tumor or **a diffuse** tumor involving the endometrial surface
- Spread generally occurs by **direct myometrial invasion** with eventual extension to the periuterine structures by direct continuity.
- Spread into the **broad ligaments** may create a palpable mass.
- This type of endometrial cancer is composed entirely of glandular cells and is the most common histologic variant (80%–85%).

- The FIGO system divides this tumor into three grades on the basis of **the ratio of glandular to solid elements**, the latter signifying poorer differentiation
  - **Grade 1**: Well differentiated; almost only neoplastic glands, with minimal (**5%**) solid areas
  - **Grade 2**: Moderately differentiated; mostly glands and **less than half solid tumor**
  - Grade 3: Poorly differentiated; **large (50%) areas of solid tumor**
- **Histologic subtypes of endometrioid adenocarcinoma**

1. **Endometrioid adenocarcinoma, with squamous differentiation:**

- One third of endometrial carcinomas contain squamous cells as well as glands.

If the squamous element shows only minimal atypia, the tumor is a **well-differentiated adenocarcinoma with squamous differentiation.**

– If the squamous element appears malignant, the tumo rknown as **adenosquamous carcinoma**.

بحسب نظام فيجو FIGO system يقسم الورم إلى ثلاث درجات و ذلك اعتماداً على نسبة الغدد إلى البنى المصمطة (الصلبة):

1- الدرجة الأولى : جيدة التمايز 95% غدد أو اكثر، و أقل من 5% كتل مصمطة .

2- الدرجة الثانية : متوسطة التمايز الغدد 50% أو أكثر، 50% كتل مصمطة.

3- الدرجة الثالثة: 50% أو أقل غدد، 50% أو أكثر كتل مصمطة.

تحت أنواع النسيجية للسرطان شبه الرحمية:

1- سرطانة غدية شبه رحمية مع تمايز نحو الخلايا المسطحة

Endometriond adenocarcinoma with squamous differentiation : ثلث السرطانات الرحمية تحوي على خلايا مسطحة بالإضافة إلى الغدد.

إذا كانت الخلايا الرصفية قليلة اللانمطية فإن الورم يعرف باسم: سرطانة غدية جيدة التمايز مع تمايز نحو المسطحات well-differentiated adenocarcinoma with squamous differentiation.

عندما تكون الخلايا المسطحة خبيثة يسمى الورم ب سرطانة غدية مسطحة adenosquamous carcinoma .

2. Villoglandular carcinoma

- is a variant of endometrioid carcinoma that displays a papillary architecture in which the papillary fronds are composed of a **delicate fibrovascular core** covered by columnar cells>
- In all other respects, women with these tumors are similar to patients with low-grade endometrioid carcinoma.

3. ***ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA, SECRETORY TYPE:***

- It is an extremely well-differentiated but otherwise typical endometrial adenocarcinoma.
- Large subnuclear vacuoles of glycogen in some cases are **due to progesterone stimulation** and may be seen in only one of several serial specimens.
- It has the most favorable prognosis.

- ***NONENDOMETRIOID CARCINOMA*** **(TypeII)**
- They are **aggressive** as a group, and histologic grading is not clinically useful or separately diagnosed, all cases being considered **high grade.**

-2 السرطانة الغدية الزغابي: هذا الشكل يظهر بنية حليمية على شكل حبال حليمية و مكونة من لب وعائي ليفي مغطى بظهارة عمودية.

• من النواحي الأخرى، و يعد هذا الشكل سرطانة منخفضة الدرجة.

-3 النمط المفرز: الشكل متمايز للغاية من السرطانة، وبنفس الوقت نموذجيّ لسرطانة الرحم الغدية.

• هناك فجوات غليكوجينية تحت النواة و ذلك بسبب التنبه للبروجيسترون و لا يشاهد إلا في واحد من سلسلة من العينات.

• الإنذار جيد للغاية .

النمط الثاني: هذا النمط عدواني ، التصنيف النسيجي غير نافع سريرياً و التشخيص و جميع الحالات تعتبر درجة عالية.

1. **Serous adenocarcinoma**

- histologically resembles, serous adenocarcinoma of the ovary.
- An in situ form has been termed "**serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma**" within a background of **atrophic endometrium**.
- Serous carcinoma originally was described as **having thick, short papillae**,
- The cells covering the papillae are cuboidal or nhobnail shaped and contain abundant granular eosinophilic cytoplasm and show marked **cytologic atypia** and **abnormal mitotic figures.**
- **Psammoma bodies** are encountered in a third of cases. 1/3
- Serous carcinoma is an **aggressive form** of endometrial cancer has a propensity for **deep myometrial** and **lymphatic invasion.**
- It also have a higher incidence of cervical and lower uterine segment involvement. It often shows transtubal spread to **peritoneal surfaces.**

2. **Clear cell adenocarcinoma**

- is a tumor of older women.

1- السرطانة الغدية المصلية serous adenocarcinoma : نسيجياً يشبه السرطانة الغدية المصلية للمبيض.

• و الشكل الموضع يعرف بسرطانة مصلية رحمية ضمن الظهارة serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma و ذلك على خلفية ضمور للظهارة الرحمية. تتصف بحليمات قصيرة وثخينة و الخلايا التي تغطيها مكعبة الشكل أو تشبه مسامير النعل و تحتوي على سيتوبلازما حمضية حبيبية و يوجد لانمطية و اشكال انقسامية شاذة. الأجسام الرملية (بساموما)تصادف في ثلث الحالات ، و يعد هذا الشكل عدواني له ميول نحو الغزو للعضلة الرحمية العميقة و الجهاز اللمفاوي.

• يتوضع بشكل مرتفع على حساب القطعة السفلية و العنق و يميل للانتشار عبر البوق نحو سطوح البريتوان .

Serosal

2- سرطانة غدية ذات الخلايا الرائقة Clear cell adenocarcinoma: يحدث عند النساء المسنات.

- It contains large cells with abundant cytoplasmic glycogen ("clear cells") or cells with bulbous nuclei that line glandular lumina ("hobnail cells").
- Serous and clear cell carcinomas have **poor prognoses.**

3. **Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor MMMTs):**

- consist of **endometrial adenocarcinomas** with **malignant changes in the stroma.**
- The stroma tends to differentiate into a variety of malignant mesodermal components, including **muscle, cartilage**, and even **osteoid.**
- The epithelial and stromal components are presumably derived from **the same cell**, a concept supported by immunohistochemical and molecular studies.
- MMMTs occur in postmenopausal women and present with **postmenopausal bleeding.**

• و يحوي خلايا كبيرة مع غليكوجين غالب داخل الخلية ، و نواة بصلية الخلايا تشبه مسامير النعل ، و هذا الشكل و سابقه تعد سيئة الانذار.

3- الغرن السرطاني Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor (MMMTs (ورم الأروم المتوسط المختلط الخبيث): (هون الغدد واللحمة خبيثات)
هو متكون من سرطانة غدية ظهارية للرحم مع تغيرات خبيثة في اللحمة.

• اللحمة تميل إلى ان تتمايز إلى عناصر من الارومة المتوسطة مثل العضلات و الغضاريف و حتى العظم.

• العنصرين اللحمي و الظهاري يشتق من الخلايا نفسها (على ما يبدو)و يدعم هذا الافتراض بدراسات كيميائية مناعية وجزيئية.

• يحدث الورم عند النساء بعد سن اليأس و يسبب نزف ما بعد سن اليأس.

- **Prognostic Factors of Endometrial Carcinoma**
- **Clinical Factors**
- **Age, race,** and **socioeconomic status** are prognostic factors in endometrial cancer.
- Younger women tend to have **lower-grade** and **less invasive** tumors, but age remains an important independent risk factor.
- Some studies have shown that **African–American women** have a higher proportion of high-grade tumors and less favorable histologic subtypes and tend to present with higher-stage tumors compared to white women
- **Histologic Grade:**
- is highly correlated with other prognostic factors such as age, stage, and depth of myometrial invasion, so its prognostic utility must also be examined in multivariate analyses.
- In such studies, the significance of histologic grade in the prediction of **survival** or **recurrence** is diminished after adjustment for the other factors, suggesting that grade primarily provides information about the probability of local or disseminated spread of tumor.

- عوامل مؤثرة في إنذار السرطانة سريرياً: العمر، العرق، الحالة الاجتماعية و الاقتصادية.

- الشابات يميل لديهن لحدوث سرطانة قليلة الدرجة و أقل غزو و لكن يبقى العمر عامل خطورة مستقل.
- بعض الدراسات أظهرت ان النساء الأمريكيات الأفارقة لديهن نسبة أعلى من أورام عالية الدرجة و أنماط نسيجية أقل سلامة و يراجعون الطبيب في مرحلة أسوأ من البيضاوات.

- نسيجياً: ترتبط الدرجة النسيجية مع العوامل الإنذارية الأخرى كالعمر و العرق و عمق الغزو للعضلية الرحمية ، و لتأكيد الإنذار يجب إجراء فحوصات متعددة.

في بعض الدراسات ، أهمية الدرجة النسيجية في توقع البقايا أو النكس أهملت و ذلك بتعديل العوامل الأخرى ،و هذا يرجع أن الدرجة تعطي معلومة مبدئية حول إمكانية انتشار الموضع او المعمم للورم.

Surgical–Pathological Staging (FIGO Staging)

- The stage reflects the extent of disease at the time of diagnosis. It is useful to determine **prognosis** and **plan treatment** as well as to provide a standardized method of reporting data among different investigators.
- Complete staging **requires hysterectomy** and **bilateral salpingooophorectomy,** as well as **assessment of the pelvic and paraaortic lymph nodes.**
- Myometrial Invasion Effective in 2009, FIGO staging of endometrial carcinoma limited to the uterine corpus **(stage I)** is divided into those that are confined to the endometrium or involve the **inner half** of the myometrium, which are **stage IA**, and those involving **more than half** the uterine wall thickness, which are **stage IB**.

المراحل المرضية الجراحية (مقياس :(FIGO

- المرحلة تعكس مدى انتشار الورم وقت التشخيص ، هذا مهم لتحديد الإنذار و المعالجة (هام)، يعطى مبدأ عام لمعطيات المشاهدة للعديد من الاستقصاءات.
- لتحديد المرحلة بشكل تام يجب استئصال الرحم و الملحقات من الجانبين و تقييم العقد اللمفاوية حول الأبهر و في الحوض.
- في ال 2009 و بحسب FIGO فإن الغزو للعضلة الرحمية من قبل سرطانة باطن الرحم و ذلك في حدود جسم الرحم هو مرحلة 1 التي قسمت إلى قسمين IA حيث السرطانة منحصرة في البطانة او تغزو النصف الداخلي من العضل الرحمي، بينما IB حيث السرطانة قد غزت أكثر من نصف الثخانة .

Stage I	tumor confined to the corpus uteri
IA	No Or less than half myometrial invasion
IB	Invasion equal to or more than half of the myometrium
Stage II	Tumor invades cervical stroma, but does not extend behind the uterus
Stage III	Local and or regional spread of the tumor
IIIA	Tumor invades the serosa of the corpus uteri and or adnexae
IIIB	Extension to pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney
IIIC	Metastases to pelvic and or para- aortic lymph nodes

IIIC1	Positive pelvic lymph nodes
IIIC2	Positive para- aortic lymph node with or without Positive pelvic lymph nodes
Stage IV	Tumor invades bladder and/or bowel mucosa, and or distant metastases
IVA	Tumor invasion of bladder and or bowel mucosa
IVB	Spread to distant metastases including intra-abdominal metastases and or inguinal lymph nodes

- **Steroid Receptors**
- The studies that have employed immunohistochemical methods to assess intranuclear receptor content in formalin- fixed paraffin-embedded tumor tissues have demonstrated that **endometrioid carcinomas** frequently express **ER** and **PR** whereas **serous** and **clear** cell carcinomas are usually **negative**.
- In most studies, the presence and quantity of **steroid receptors** have been correlated with **histologic differentiation, FIGO stage**, and **survival**

- **Mesenchymal Tumors of the Uterus**
- **Leiomyoma**
- Is the Most **Common Tumor** of the Female Genital Tract.

• المستقبلات الستيروئيدية: دراسات استخدمت الكيمياء المناعية للكشف عن محتوى المستقبلات النووية و ذلك هو محضر مثبت بالفورمالين و البرافين وكشف أن السرطانة شبه الرحمية (النمط الأول) يملك تعبير عن ER PR، بينما السرطانة المصلية و ذات الخلايا الرائقة لا تملك ذلك.

• وجود هذه المستقبلات تؤثر على التمايز النسيجي، مرحلة FIGO و البقيا.

(ملاحظة: مستقبلات الاستروجين تكون كثيرة في ال endometrioid ولكنه سلبي ال p53 وهذا انذار جيد.

أما ال nonmetrioid فيكون سلبي الاستروجين وايجابي ال p53 وهذا انذار سيئ).

• أورام النسج الضامة في الرحم:

العضلوم الأملس Leiomyoma: الورم الأكثر شيوعاً عند الإناث في السبيل التناسلي و هي أورام حميدة من منشأ عضلي املس.

بسم الله الرحمن الرحيم
«وتعيها أذن واعية»
«سنقرئك فلا تنسى»
«وقل رب زدني علما»
صدق الله العظيم

- Leiomyomas, **benign tumors** of smooth muscle origin, are colloquially known as "**myomas**" or "**fibroids.**" Including minute tumors,
- Occur in 75% of women over age 30. They are **rare before age 20**, and most **regress after menopause**.
- Although often **multiple**, each tumor is **monoclonal.**
- **Estrogen promotes their growth**, but does not initiate them.
- **PATHOLOGY:**
- **Grossly,**
- leiomyomas are firm, pale gray, whorled and **without encapsulation** They vary from **1 mm** to over **30 cm** in diameter.
- Their cut surface bulges and borders are smooth and distinct from neighboring myometrium.
- Most leiomyomas are **intramural**, but some are **submucosal (**bulging into the endometrial cavity and appearing in the form of an endometrial polyp**), subserosal** or **pedunculated.** Many, especially larger ones, show areas of degenerative hyalinization that are sharply demarcated from adjacent normal myometrium.

• في الحياة العامة تسمى عضلومات myomas أو ليفيات fibroids وقد تدل على أورام صغيرة.

• 75% من النساء بعد سن 30 ونادرة قبل 20 سنة وتتراجع كثيراً بعد سن اليأس .

• وغالبا يكون على الرحم أنه متعدد ولكن كل ورم يكون وحيد النسيلة ،

• الاستروجين يدعم نمو الورم ولكن لا يبدأه (يعني الاستروجين ليس السبب في حدوث الورم).

عيانياً: يبدو متماسكاً وشاحب فضي ، مجدول الشكل بدون تمحفظ يصل حجمها من 10مم و إلى 30سم بالقطر.

• بالقطع يبدو السطح منتبج و الحدود ملساء تميزها عن النسج المحيط.

• معظمها ضمن الجدار ولكن بعضها تحت المخاطية(النوع الموجود تحت المخاطية بيعمل نزوف) متوزعا ضمن جوف الرحم وتظهر على شكل بوليب باطن الرحم ، ممكن أن يكون تحت المصلية أو ذات سويقة، الكبيرة منها تظهر مناطق من تنكس الهيالين والذي يميز بسهولة عن النسيج المحيط.

- **Microscopically,**
- leiomyomas exhibit interlacing fascicles of uniform spindle cells, in which nuclei are elongated and have blunt ends.
- Cytoplasm is abundant, eosinophilic and fibrillar.
- The cells of leiomyomas and adjacent myometrium are cytologically identical, but leiomyomas are easily distinguished by their circumscription, nodularity and denser cellularity.
- Leiomyomas show **little mitotic activity** (4 mitoses per 10 high-power fields [HPFs]), **lack nuclear atypia** and **geographical necrosis** and have little or no malignant potential.
- **Clinical features:**
- Leiomyomas of the uterus, even when they are extensive, may be asymptomatic.
- The most important symptoms are **abnormal bleeding,** compression of the bladder (urinary frequency), **sudden pain** if disruption of blood supply occurs, and **impaired fertility.**
- Myomas in pregnant women increase the frequency of **spontaneous abortion, fetal malpresentation,** and **postpartum hemorrhage.**

مجهريا: تظهر حزم متداخلة من خلايا متماثلة مغزلية الشكل و الأنوية متطاولة و ذات نهاية مدورة.

- السيتوبلازما كثيفة و حامضية و ليفية.
- الخلايا في الورم و الخلايا السليمة متماثلة خلوياً ولكن تعبر العضلوم بسهولة يتم كشفها و ذلك بسبب شكلها العقدي و خلويتها الكثيفة.

- العضلوم ذات نشاط انقسامي منخفض (4 انقسامات في hpfs)مع عدم وجود اللانمطية و التنخر و لا يوجد مظاهر خبيثة.

(هام: لايمكن لل leiomyoma ان يتحول الى leiomyosarcoma).

المظاهر السريرية: ممكن أن يكون الورم واسع ولكن غير عرضي.

- الأعراض الهامة هي النزف و التكرار البولي ناجم عن الضغط على المثانة و الالم مفاجئ و ذلك عند حدوث تمزق وعائي، وضعف خصوبة.

تزيد هذه الأورام عند الحامل احتمال الاجهاض العفوي و سوء مجيء الجنين و نزف بعد الوضع.

- Malignant transformation (leiomyosarcoma) within a leiomyoma is extremely **rare**.
- Large symptomatic leiomyomas are removed by **myomectomy** or **hysterectomy.**
- **LEIOMYOSARCOMAS**
- These **uncommon** malignant neoplasms arise **de novo** from the myometrium or endometrial stromal precursor cells.

Morphology.

- Leiomyosarcomas grow within the uterus in two somewhat distinctive patterns: bulky, **fleshy masses that invade the uterine wall**, or **polypoid masses** that project into the uterine lumen.
- On histologic examination, they contain a wide range of **atypia**, from those that are extremely well differentiated to highly anaplastic, pleomorphic lesions.
- The distinction from leiomyomas is based on **nuclear atypia, mitotic index**, and **zonal necrosis.**
- With few exceptions, the presence of 10 or more mitoses per 10 high-power (400×) fields indicates malignancy, particularly if accompanied by cytologic atypia and/or necrosis.

• التحول من عضلوم املس إلى سرطانة عضل أملس نادر.

الأورام العرضية تستاصل باستئصال العضلوم في الرحم.

• سرطانة العضل الاملس (غرن)

LEIOMYOSARCOMAS: ورم خبيث غير شائع ينشأ على حساب العضل الرحمي أو خلايا طليعية في لحمة الظهارة.

شكلياً: هناك شكلين مميزين نوعاً ما هما: كتلة كبيرة لحمية تغزو الجدار الرحمي أو كتل بوليبية التي تبرز ضمن اللمعة الرحمية مع حواف غير منتظمة.

• في الفحص النسيجي هي تحتوي تنوع واسع من اللانمطية بدءا من الآفات جيدة التمايز بشكل واضح إلى لا تصنعية أو عديدة الأشكال.

• يتم التمييز عن العضلوم إعتمادا على اللانمطية النووية و المشعر الانقسامي و التنخر المنطقي(اي نميزها بالنخر الخلوي واللانمطية هام كتير).

• مع بعض الاستقصاءات، موجود 10 انقسامات في 10 ساحات عالية التكبير (400×) تشير إلى الخباثة و لكن إذا ترافق مع لا نمطية خلوية و تنخر.

- If the tumor contains **nuclear atypia** or large (epithelioid) cells, 5 mitoses per 10 high-power (400×) fields are sufficient to justify a diagnosis of malignancy.
- Rare exceptions include **mitotically active leiomyomas** in **young** or pregnant women, and caution should be exercised in interpreting such neoplasms as malignant.
- Leiomyosarcomas are equally common before and after menopause, and have a peak incidence at **40 - 60 years** of age.
- These tumors have a striking tendency to **recur after removal,** and more than half eventually **metastasize** through the bloodstream to distant organs, such as **lungs**, **bone**, and **brain.**
- Dissemination throughout the **abdominal cavity** is also encountered.
- The 5-year survival rate averages about **40%**.
- The well differentiated lesions have a better prognosis than the anaplastic lesions, which have a 5-year survival rate of only 10% to 15%

إذا احتوى الورم على لا نمطية نووية أو خلايا ظهارينية ، 5 انقسامات في 10 ساحات عالية التكبير(400×) فإن ذلك عامل لوضع الخباثات.

• ولكن هناك استثناءات نادرة مثل الفعالية الانقسامية للعضلومات عند الحوامل و الشابات و يجب ان ينظر إلى ذلك في التحري عن اختبار الكتلة الخبيثة.

• الغرن العضلي لا يتأثر حدوثه قبل أو بعد سن اليأس و ذروة حدوثه في 40-60 سنة.

• هذه الأورام تميل لتنكس بشكل مفاجئ بعد المعالجة (هام)و اكثر من نصف تعطي انتقالات للأعضاء البعيدة مثل الرئة و الدماغ و العظم و ذلك عبر الدم(النقائل دموية هام).

• الانتشار إلى الجوف البطني هو مصادف.

• معدل حياة 5 سنوات حوالي 40%.

• الآفات جيدة التمايز أفضل إنذار من اللاتصنع و التي تملك معدل حياة ل5 سنوات بنسبة% 10_15

بسم الله الرحمن الرحيم
"لو كان البحر مدادا لكلمات ربي
لنفد البحر قبل أن تنفد كلمات
ربي ولو جئنا بمثله مددا" صدق

بسم الله الرحمن الرحيم

- **Endometrial stromal tumors:** are rare.
- they are divided into two major categories, based on whether the **tumor margin** is expansile or infiltrating the myometrium.

1- Expansile lesions that do not invade are **benign stromal nodules,** which have little clinical significance.

2- Tumors with infiltrating margins are termed **endometrial stromal sarcomas.** They are divided into two categories:

- **low-grade sarcomas** (the more common),
- **High grade sarcomas** or ***Undifferentiated Endometrial Sarcoma***
- Endometrial Stromal Nodule

Clinical

- Rare and **benign** neoplasm, represents **<25%** of all endometrial stromal tumors
- ~75% occur in **premenopausal women**, average age is 45 years
- Usually present with **abnormal vaginal bleeding,** ~10% are asymptomatic

• أورام اللحمة الظهارية الرحمية : هي نادرة

تقسم إلى قسمين و ذلك اعتمادا على حافة

الورم: المتوسع، والمرتشح

1- المتوسع: لا يغزو، هو ورم حميد على شكل عقيدات ، له أهمية سريرية قليلة.

2- المرتشح: يملك حواف ارتشاحية و يسمى ب غرن لحمة الظهارة الرحمية و يقسم إلى :

1- منخفض الدرجة و هو الأكثر شيوعاً

2- عالي الدرجة او ما يعرف بغرن لحمة ظهارة للرحم الغير متمايزة.

• عقيدات لحمة ظهارة الرحم:

سريرياً: نادرة و لكن حميدة و تمثل أقل من 25% من كامل أورام لحمة الظهارة الرحمية.

• 75% يحدث قبل سن الحكمة، بمعدل عمر 45 • العرض الأساسي هو نزف مهبلي و لكن 10% من الحالات غير عرضية.

Macroscopic

- Appear grossly as **solitary sharply circumscribed masses** of **soft consistency** and a characteristic **yellow-to-orange color**. May be **polypoid** and protrude into the endometrial cavity.
- Usually **single**, but ~5% of patients have two or more nodules

Microscopic

- they are composed of **uniform, predominantly oval small cells closely resembling those of the endometrial stroma**, which characteristically encircle small vessels that resemble **spiral arterioles.**
- Mitotic activity is usually **low** (<3 mf/10 hpf)
- these cells contain **estrogen** and **progesterone receptors**, these markers of importance in the identification and differential diagnosis of these tumors
- All stromal nodules reported to date have had a **benign clinical** evolution. Nevertheless, hysterectomy is usually the appropriate therapy because the periphery of the tumor must be thoroughly evaluated to be certain that it is **completely circumscribed** and **noninvasive.**

عيانياً: يبدو بشكل عقيدة وحيدة ذات حدود واضحة و قوام ناعم مع لون أصفر برتقالي مميز لها . قد تكون بوليبية حيث تبرز ضمن جوف الرحم.

• عقدة وحيدة و لكن 5% من الحالات يوجد عقيدتين أو أكثر.

مجهرياً: مؤلفة من خلايا متماثلة ، بيضوية تشبه لحمة الظهارة الرحمية ، تحيط بأوعية صغيرة تشبه الشرينات الحلزونية .

• النشاط الانقسامي قليل (أقل من 3 مظاهر ضمن كل 10 ساحات مجهرية عالية التكبير).

• تملك الخلايا السابقة مستقبلات لكل من البروجيسترون و الاستروجين ، و ذلك مهم جداً لتحديد التشخيص التفريقي لهذه الأورام.

• جميع العقيدات في اللحمة المسجلة حتى الآن تملك تطورا حميد سريرياً، و مع ذلك فإن استئصال الرحم هو العلاج المناسب و ذلك لنفي الغزو(وخاصة بعد سن اليأس).

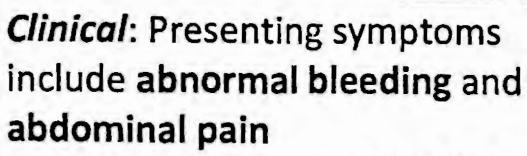
- In occasional cases, usually involving tumors occurring in **young women, small nodules** that can be completely excised by **polypectomy** or **myomectomy** may be treated by local excision rather than hysterectomy.
- Six of the 60 patients reported by Tavassoli and Norris were treated in this fashion and **none had a recurrence.**

- ***Endometrial Stromal Sarcoma, Low grade***

• في بعض الحالات، و ذلك عند الشابات و عند وجود عقيدات صغيرة يمكن استئصالها بواسطة عملية استئصال بوليب أو استئصال عضلوم عوضاً عن استئصال الرحم.

• حيث 6 من 60 مريضة سجلت من Tavassoli and Norris تم علاجهن بهذه الطريقة و لم يحدث لديهن نكس.

• غرن لحمة ظهارة الرحم درجة منخفضة:



Clinical: Presenting symptoms include **abnormal bleeding** and **abdominal pain**
- Characterized by **indolent growth** and **late recurrences**
- Frequently respond **to progestin therapy.**

Macroscopic
- Extensive **permeation of the myometrium** is commonly present but may present as a solitary well-delineated intramural mass.

سريرياً : عرض القدوم هو النزف و الم بطني.

• يتميز بنمو بطيء و نكس لاحقاً و يستجيب غالباً على العلاج البروجستروني.

عيانياً: هناك تغلغل واسع ضمن العضلية الرحمية غالبا و لكن يمكن ان توجد كتل محددة بوضوح ضمن الجدار الرحمي.

Microscopic

- The tumor permeates the myometrium as **irregular tongues of Densely cellular tumor,** composed of uniform oval to spindle.
- significant atypia and pleomorphism> Usually **low mitotic activity, but Small vessels and arterioles** resembling endometrial spiral arteries are characteristic
- **Invasion of lymphatic** and **vascular channels** is a characteristic finding.

Immunoprofile

almost always ER/PR positive

- **The extent of tumor,** the **type of surgical intervention,** and, possibly, certain **pathologic parameters determine** the risk of recurrence.
- **The tumor stage** is the most significant prognostic factor.
- **Hysterectomy and bilateral salpingooophorectomy** is the standard treatment for stageI stromal sarcoma, with debulking of extrauterine tumor performed in more advanced cases.

مجهرياً: الورم يتغلغل في البطانة بشكل ألسنة غير منتظمة من ورم خلويّ كثيف، منتظمة بشكل بيضويّ أو مغزليّ.

- لانمطية و تغاير شكلية واضحة و معدل الانقسام منخفض و هناك أوعية صغيرة تشبه الأوعية الحلزونية مميّزة.
- الغزو للأقنية الوعائية واللمفاوية خاصية مميّزة للورم و غالباً يوجد مستقبلاتer/pr ايجابية.
- انتشار الورم و نوع التداخل الجراحي هي متحولات مرضية ممكن أن تحدث خطر النكس.
- ولكن مرحلة الورم هي أهم عامل بتحديد الانذار.
- استئصال الرحم و الملحقات ثنائي الجانب:
- هي المعالجة المعيارية لأورام المرحلة الأولى مع الإزالة الكتلية للأورام خارج الرحم في الحالات المتقدمة.

- Some gynecologic oncologists remove the adnexa, even in young women, because adnexal spread is not always visible at surgery,
- They generally contain estrogen receptors and the residual tumor cells might be **stimulated by estrogen secreted** by the ovaries, and some studies have suggested **that recurrence is more** frequent when the adnexal structures are conserved

- **high grade endometrial stromal**

Undifferentiated Endometrial Sarcoma

Clinical

- **Aggressive behavior, high mortality rate**
- Usually **does not respond to progestin therapy** incontrast to low grade.

Macroscopic

- One or more fleshy, gray to yellow polypoid endometrial masses
- **Necrosis and hemorrhage** are often present

Microscopic

- **Marked cellular atypia** and **abundant mitotic activity,** often including atypical forms

• بعض اطباء الأورام النسائية يستأصلون الملحقات – حتى عند الشابات- و ذلك لأن الانتشار للملحقات غير مرئي جراحيا.

• هذه الأورام لديها مستقبلات الاستروجين ، فإن بقايا الورم ممكن أن تتنبه بالاستروجين المفرز من المبيض ، فبعض الدراسات اقترحت ان معدل النكس أعلى عند الإبقاء على الملحقات.

• غرن لحمة الظهارة الرحمية، درجة عالية غير متمايزة:

سريرياً: سلوك عدواني مع إماتة عالية ، لا يستجيب على العلاج الهرموني .

عيانياً: لحمي لون أصفر فضي ، بوليب يمكن أن يكون كتلة واحدة أو أكثر ، التنخر و النزف موجود دائماً.

مجهرياً: لا نمطية واضحة و نشاط انقسامي كثيف و شاذ.

No spiral Arterioles

- **Lack the typical growth pattern and vascularity** of low grade endometrial stromal sarcoma
- **Displace the myometrium** in contrast to the infiltrative pattern of low grade endometrial stromal sarcoma
- **Most often ER/PR negative.**

Differential Diagnosis

- Leiomyosarcoma
- **Gestational Trophoblastic Disease :**
- **Precursor Lesions**
  - Partial Hydatidiform Moles
  - Complete Hydatidiform Moles
- **Malignant Trophoblastic Tumors**
  - Choriocarcinoma
  - Placental Site Trophoblastic Tumors
  - Epithelioid Trophoblastic Tumor

Complete hydatidiform mole

- Complete hydatidiform mole is caused by abnormal **gametogenesis and fertilization.**
- The nuclei of the trophoblastic cells in this disease contain only **paternal chromosomes** and are, therefore, androgenetic in origin, whereas all cytoplasmic DNA is maternally derived.

• عدم وجود نمط نمو وتوعية كما هو الحال في الاورام منخفضة الدرجة.

• يضغط ويزيح العضلية الرحمية على العكس من الشكل الحرفي الاورام منخفضة الدرجة.

• لا يوجد مستقبلات ER،PR.

• تشخيص تفريقي: غرن عضلي املس.

• أمراض الأدمة التغذوية الحملية: أورام طليعية : رحى عدارية كاملة و جزئية

• أورام الأرومة التغذية الخبيثة: الظهاروم المشيمي ، أورام الأرومة التغذوية في موقع المشيمة ، أورام الأرومة التغذوية الظهارينية.

• الرحى العدارية الكاملة السبب هو تكون الأعراس الشاذ والالقاح الشاذ.

• انوية خلايا الارومة التغذوية تحوي فقط الصبغيات الأبوية ،المرض من منشأ ذكري ، بينما الهيولى من منشأ أمومي.

- In most cases the chromosomal number is normal; **85% of cases are 46,XX** and 15% are **46,XY.**
- It has been hypothesized that in the **46,XX** cases, the process is fertilization of an **'empty' ovum** with no effective genome by a haploid sperm that duplicates without cytokinesis, whereas in the **46,XY** cases there might be fertilization of the 'empty' ovum by **two haploid sperms** with subsequent fusion and replication.

Clinically

- the is disproportionately **large for the stage of pregnancy.**
- **Serum hCG** levels continue **to rise after the 14th week,** as opposed to the drop typically seen in the course of normal gestation.
- Evidence of **toxemia of** pregnancy (hypertension, edema, albuminuria) is frequently found.
- At the time of the medical consultation there may be **vaginal bleeding,** a sign that the mole has begun to **abort spontaneously.**
- **Grossly:** the complete mole has been typically described as a **'bunch of grapes',** with all or nearly all the villi showing **hydropic degeneration.**

• 85% هو (نمط الصبغي طبيعي)46xy . و

يفترض انه في مرحلة 46xx ان عملية الالقاح

تمت على بويضة فارغة بدون جينوم من فعل

نطفة و هذه الصيغة و التي تتضاعف بدون

حرائك خلوية ، بينما في الحالة 46xy تم

الالقاح لبويضة فارغة بنطفتين.(بالرحى الكاملة

لايوجد جنين)

• **سريريا:** ضخامة غير متناسبة مع مرحلة

الحمل، hcg يستمر بالارتفاع حتى 14w على

عكس الطبيعي.

• دليل على الانسمام(ارتفاع الضغط او بيلة

بروتينية او وذمة)غالبا موجودة.

• في الزيارة الطبيعية يتم الكشف عن النزف

المهبلي هذا يدل على اجهاض الرحم عفويا.

عيانيا: توصف الرحى العدارية باسم حبات

العنب مع زغابات كلها او اغلبها متنكسة جزئيا.

• In a hysterectomy specimen, these swollen villi are seen to fill and distend the uterus.
• Characteristically, there are **no identifiable embryo, cord**, or **amniotic membranes.**
Microscopically,
• many individual villi have **cisternae**, which are central, acellular, fluid-filled spaces devoid of mesenchymal cells.

• Trophoblast is **hyperplastic** and composed of syncytiotrophoblast, cytotrophoblast and intermediate trophoblast.
• Considerable cellular **atypia is present.**
• Complications of complete mole include **uterine hemorrhage, uterine perforation, trophoblastic embolism** and **infection.**
• The most important complication is **development of choriocarcinoma**, which occurs in about **2%** of patients after the mole has been evacuated.
• The initial therapy of complete mole consists of evacuation of the uterus by curettage. This is followed by sequential quantitative determination of the **ß-subunit of hCG**

• في عينات استئصال الرحم تشاهد زغابات منتفخة تملأ الرحم.

• لا يمكن تحديد وجود حبل سري أو اغشية امينوسية.

مجهريا : الزغابات تملك صهاريج و التي هي فراغات مركزية عديمة الخلوية مملوءة بسائل ،

• الأرومة المغذية تتالف من الارومة المغذية الخلوية و اللاخلوية و خلايا ارومة متوسطة التمايز مع وجود فرط تصنع بشكل عام، هناك لا نمطية تؤخذ بعين الاعتبار.

• مضاعفات الرحى الكاملة : نزف رحمي، تمزق رحمي ،صمة بخلايا الارومة المغذية و انتان و لكن الاختلاط الاهم هو حدوث ظهاروم مشيمي و الذي يحدث في 2% من المرض(هام) و ذلك بعد اخراج الرحى .

• المعالجة البدئية هي اخراج الرحى بكشط و يتبع ذلك بقياس كمية ß-subunit of hCG.

- Up to **20%** of patients require **adjuvant chemotherapy** for persistent disease, judging by stable or rising hCG levels.
- **Partial Hydatidiform Mole**
- Approximately **15–35%** of all moles are of the partial type In contrast to complete mole, the condition is often associated with the **presence of an embryo.**
- Partial hydatidiform mole is a distinct form of mole that almost **never evolves into choriocarcinoma.**
- Partial hydatidiform moles have **69 chromosomes (triploidy),** of which **one haploid set is maternal** and **two are paternal.**
- This abnormal chromosomal complement results from fertilization of a **normal ovum (23,X)** by two normal spermatozoa, each with 23 chromosomes, or a single spermatozoon that failed meiotic reduction and has **46 chromosomes.**
- The fetus associated with a partial mole usually **dies after 10 weeks'** gestation, and the mole is aborted shortly thereafter. Thus, **fetal parts may be present.**
- **PATHOLOGY: Partial moles have two populations of** chorionic villi.

- 20% من المرضى يحتاج معالجة كيميائية مساعدة عند استمرار المرض و للتحكم بمستويات hcg .
- **الرحى العدارية الجزيئية:** تشكل تقريبا 15-35% من حالات الرحى ما يميزها هو وجود الجنين(هام).
- الرحى الجزيئية لا يتحول إلى ظهاروم مشيمي . هذه الرحى ثلاثية الصيغة الصبغية 69 صبغي(هام) ، صيغة احادية وحيدة من الأم و اثنتين من الاب.
- هذا المحتوى الصبغي ناجم عن القاح بويضة طبيعية (23x) بحيوانين منويين 23 او حيوان منوي فشل بالانقسام المنصف و بقي ب46 صبغي.
- الجنين في الرحى يموت بعد 10 اسابيع ، الحمل يجهض بعد ذلك ، يعني ذلك امكانية وجود اجزاء من الجنين.

مرضيا مجهريا: يوجد نوعان من الزغابات.

- Some are **normal**; others are enlargedby hydropic swelling and show central cavitation, resulting from tangential histologic sections of invaginated surface epithelium ("fjordlike").
- Trophoblastic proliferation **is focal** and less pronounced than in complete mole.
- Many of the villi have an **irregular, scalloped outline** and contain vessels with **fetal (nucleated) red blood cells.**

• البعض منها طبيعي و الاخرى متضخم و منتفخ مع تكهف مركزي و ينجم عن القطع المماس للسطوح المنغمدة الظهارية(مظهر المضيق).

• الارومة الغازية تتكاثر بؤريا و اقل وضوحا مما هي في الرحى الكاملة.

• العديد من الزغابات لها حافة بنتوءات تحوي على اوعية دموية بخلايا حمراء منواة .

جدول مقارنة بين الرحى الجزئية والكاملة(مهم كتير)

Comparative Features of Complete and Partial Hydatidiform Mole

Features	Complete Mole	Partial Mole
Karyotype	46XX or 46XY	69XXX or 46XXY
Parental origin of haploid genome sets	Both paternal	1 maternal, 2 paternal
Preoperative diagnosis	Mole	Missed abortion
Marked vaginal bleeding	3+	1+
Uterus	Large	Small
Serum hCG	High	Less elevated
Hydropic villi	All	Some
Trophoblastic proliferation	Diffuse	Focal
Atypia	Diffuse	Minimal
hCG in tissue	3+	1+
Embryo present	No	Some
Blood vessels	No	Common
Nucleated erythrocytes	No	Sometimes
Persists after initial therapy	20%	7%
Choriocarcinoma	2% after mole	No choriocarcinoma

Origin of complete and partial hydatidiform moles:
A, Complete moles most commonly arise from fertilization of an empty ovum by a single sperm that undergoes duplication of its chromosomes.
B, Less commonly, complete moles arise from dispermy in which two sperm fertilize an empty ovum.
C, Partial moles arise from two sperm fertilizing a single ovum.

- **Invasive Hydatidiform Mole Penetrates the Underlying Myometrium:**
- **The villi of a hydatidiform mole may** only enter the superficial myometrium or they may invade the uterus, and even the broad ligament.
- They tend to enter dilated venous channels of the myometrium and one third spread to distant sites, mostly the lungs.
- Unlike choriocarcinoma, distant deposits of an invasive mole remain within the blood vessels in which they are lodged, and death from such spread is unusual. The clinical distinction between invasive mole and choriocarcinoma is often difficult.

1/3

Trophoblastic Embolism.

- **منشأ الرحى الكاملة و الجزيئية:** الرحى الكاملة تنشا بشكل شائع من القاح بويضة فارغة مع نطفة واحدة و التي تخضع للتضاعف في الصبغيات و بشكل اقل شيوعا تنشا عن القاح بويضة فارغة بنطفتين. الرحى الجزيئية تنجم عن القاح نطفتين لبويضة سليمة.

- الرحى العادية الغازية المنغرسة في العضلية الرحمية: زغابات الرحى ممكن ان تغزو العضلية الرحمية او قد تغزو الرحم كاملا و حتى الاربطة العريضة.

- و تميل للدخول للأوعية الوريدية المتوسعة للعضلية الرحمية في ثلث الحالات تنتشر للأماكن بعيدة غالبا في الرئة .

- على العكس من الظهاروم المشيمي فإن الانتشارات البعيدة للرحى الغازية تبقى ضمن الأوعية و تستمر هناك و الموت بسبب ذلك شائع. للتميز السريري بين الرحى الغازية و الظهاروم صعب نسيجيا،

- Histologically, invasive moles show less hydropic change than complete moles. Trophoblastic proliferation is usually prominent. Uterine perforation is a major complication, but occurs in only a minority of cases.
- Theca lutein cysts, which may occur with any form of trophoblastic disease as a result of hCG stimulation, are prominent with invasive moles.
- **Gestational Choriocarcinoma EPIDEMIOLOGY:**
- **Choriocarcinoma occurs in 1 in** 30,000 pregnancies in the United States; in eastern Asia, the frequency is far greater.
- The incidence seems related to **abnormalities of pregnancy**. Thus, it occurs in :
  - 1 of 160,000 normal gestations,
  - 1 of 15,000 spontaneous abortions,
  - 1 of 5000 ectopic pregnancies
  - and 1 of 40 **complete molar pregnancies.**
- Although the risk that a **complete hydatidiform mole** will transform into choriocarcinoma is only **2%**, it is still several orders magnitude higher than if the pregnancy were normal.

• الرحى الغازية تبدي تغير جزئي اقل مما هو عليه في الرحى الكاملة ، وتكاثر الارومات المغذية هو المسيطر. تمزق الرحم هو الاختلاط الرئيسي ولكن يحدث فقط في حالات قليلة.

• كيسات الغدومية اللوتينية و التي تحدث في أي مرض بالظهارة المعدية و ذلك نتيجة ارتفاع hcg ولكنها بارزة الوجود في الرحى الغازية.

• الظهاروم المشيمي الحملي:

وبائيات: يحدث ب 1ل 30000 من us، في شرق اسيا يحدث بشكل اكبر.

معدل الحدوث يتعلق بالحمول غير الطبيعية :

1 من 160,000 من الحمل الطبيعي

1 من 15,000 في الاجهاض العفوي

1 من 5,000 في الحمل الهاجر.

1 من 40 في حمل الرحى الكاملة.

على الرغم من خطورة تحول الرحى العدارية الكاملة إلى ظهاروم فقط في 2% ولكنها تبقى مرتفعة بمرات عما هو عليه في الحمل الطبيعي.

GROSSLY,

- choriocarcinoma characteristically forms soft, dark red, hemorrhagic, round nodular tumor masses
- **PATHOLOGY:**
- **The uterine lesions of choriocarcinoma** range from microscopic foci to **huge necrotic and hemorrhagic tumors.**
- These tumors contain a dimorphic population of **cytotrophoblast** and **syncytiotrophoblast**, with varying degrees of **intermediate trophoblast.**
- hCG is localized to the **syncytiotrophoblastic element.**
- ***By definition, tumors containing any villous structures, even if metastatic, are considered hydatidiform mole and not choriocarcinoma.***
- Choriocarcinoma invades mainly through venous sinuses in the myometrium.
- It metastasizes widely via the bloodstream, especially to **lungs** (over 90%), **brain, gastrointestinal tract, liver** and **vagina**
- **CLINICAL FEATURES**
- **Abnormal uterine bleeding** is the most common first symptom of choriocarcinoma.

• عيانيا: تشكل بشكل مميز لها كتل ورمية ناعمة ذات لون احمر داكن من النزف و بشكل مدور.

• **مجهريا:** هذه الآفات تتنوع في الحجم من بؤر مجهرية إلى اورام كبيرة نزفية و متنخرة.

• هذه الاورام تحتوي على نوعين مختلفين من الخلايا : الارومة الخلوية و الارومة اللاخلوية مع وجود درجات مختلفة من التروفوبلاست المتوسطة (من حيث التمايز) .

• ال HCG الهرمون المنبه للأقناد المشيمي يتوضع ضمن العنصر اللاخلوي .بالتعريف، الورم الذي يحتوي على أي مظاهر زغابية حتى لو كان قادر نقيلي يعتبر رحى عدارية و ليس ظهاروم مشيمي (اي شرط الظهاروم هو ألا يوجد زغابات)

• الظهاروم المشيمي يغزو بشكل رئيسي الجيوب الوريدية للعضلة الرحمية ، الانتقالات تتم عبر الدم إلى الأعضاء البعيدة مثل الرئة 90% و الدماغ و السبيل الهضمي و الكبد و المهبل .

مظاهر سريرية: النزف ، هو العرض الأول الأشيع احيانا.

- Occasionally, the tumor presents with **metastases to lungs** or brain. In some cases, it may only become **evident 10 or more years after the last pregnancy.**
- With current chemotherapy, recognition of risk factors (high hCG levels and prolonged interval since antecedent pregnancy) and early treatment, most patients are cured.
- Survival rates exceed **70%** for tumors that have metastasized, and virtually **100%** remission is expected if a tumor is localized.
- **Many of the cured patients have had normal subsequent pregnancies and deliveries.**
- CERVIX
- **Endocervical Polyps**

Clinical

- **Very common lesion**, probably **not neoplastic**, the result of **chronic inflammatory changes** ('chronic polypoid cervicitis').
- Most often found between the fourth -sixth decades and in multigravida
- Commonly an incidental finding in **asymptomatic** women but may present with leukorrhea or **abnormal bleeding** due to ulceration of the surface epithelium.

• الورم يكشف مع نقائل إلى الرئة او الدماغ. و في بعض الحالات، لا يصبح الورم واضح الا بعد مرور 10 سنوات او اكثر من الحمل الاخير.

• مع المعالجة الكيميائية و ادراك عوامل الخطورة (ارتفاع hcg وتطاول فترة الحمل السابق) و المعالجة الباكرة فإن معظم المرضى يشفون. معدل الحياة يصل إلى 70% في حال وجود نقائل و 100% نظريا في حال عدم وجود نقائل، عديد من المريضات حملن بعد الشفاء بشكل طبيعي.(نقائل هذا الورم الدموية عالية جدا)

No Hysterectomy

- العنق : cervix
- بوليب باطن العنق Endocervical Polyps : (لايعتبر ورم)

سريرياً: شائع و يمكن ان يكون غير ورمي و ذلك ما يسمى بالتهاب عنق الرحم البوليبي المزمن.

• شائع التشخيص في عمر 40-60 سنة في عديدات الحمول.

• يكشف بالصدفة (أي لا عرضي) ولكن يمكن ان يتظاهر ب سيلان ابيض او نزف ناجم عن تقرح الظهارة.

- Extremely **uncommon** for in situ or invasive carcinoma to arise in cervical polyps

Macroscopic

- Rounded or elongated with a smooth or lobulated surface
- Most are single, measuring between a few millimeters–3 cm.

Microscopic

- Most common type is the **endocervical mucosal polyp,** composed of mucinous epithelium that lines crypts with or without cystic changes.
- **Squamous metaplasia** involving the surface or glands is often seen
- They may be mainly **fibrous**, or **blood vessels** may predominate (vascular polyp)
- The stroma is composed of **loose connective tissue** with centrally placed thick-walled vessels, usually infiltrated by a **chronic inflammatory infiltrate.**
- **Condyloma Acuminatum**

Clinical

– One of the most common manifestations of **HPV infection** in the lower anogenital tract.

– Most investigators consider cervical condylomas as a form of **low grade SIL**

• غير شائع وجود السرطان (موضع او غازي) على ارضية البوليب.

عيانيا: مدور او متطاول مع سطح ناعم مفصص، و غالبا وحيد و يحدد ب مليمترات او حتى 3سم.

مجهريا: أكثر الانماط شيوعا هو البوليب المخاطي حيث يتالف من ظهارة مخاطية تبطن خبايا بدون او مع تغيرات كيسية.

• **الحؤول الرصفي** قد يصيب السطح او الغدد مع وجود نسيج ليفي او حتى اوعية دموية مسيطرة على الساحة و هذا ما يسمى البوليب الوعائي في اللحمة.

• يوجد نسيج ضام رخو مع توضع مركزي لأوعية ثخينة الجدار مرتشحة برشاحة التهابية مزمنة .

الورم القنبيطي المؤنف Condyloma Acuminatum :

سريريا: واحد من أكثر التظاهرات سيرا للعدوى بـhpv في المناطق التناسلية و الشرجية.

• معظم الباحثين يعتبرون الورم القنبيطي لعنق الرحم شكل منخفض الدرجة من SIL (Squamous interepithelial lesion).

– Usually caused by HPV types **6** and **11**.
– Commonly **multifocal**
– Usually, **spontaneous regression** and good response to conservative therapy.
– Recurrences are unpredictable, may be persistent.

Macroscopic: Raised, white papillary projections

- **Microscopic: Cervical condylomas are most commonly flat, but they can be papillary or show endophytic growth pattern in endocervical glands.**
- **Papillomatosis,**
- **Acanthosis,**
- **Hyperkeratosis**
- **Koilocytosis (squamous cell with sharply demarcated perinuclear vacuolization and enlarged nucleus, with wrinkled nuclear membrane).**
- **Binucleated or multinucleated cells are frequently seen**
- **Premalignant and Malignant Neoplasms**
- No form of cancer better documents the remarkable effects of screening, early diagnosis, and curative therapy on the mortality rate than does cancer of the cervix.

• و سببه هو النمط 6,11 من HPV (هام)

• متعدد البؤر عادة ، الشفاء عفوي و استجابة جيدة على المعالجة المحافظة و النكس غير متوقع و لكن قد يستمر.

عيانيا: نتوءات بارزة بيضاء حليمية.

مجهريا: غالبا تكون هذه الأورام متسطحة و لكن يمكن ان تكون حليمية و تظهر تنبتتات في الغدد بباطن العنق.

الموجودات: ورام حليمي، شواك ، فرط تقرن، تفجي الأنوية (خلايا مسطحة مع تفجي واضح حول الأنوية و النواة تكون متضخمة وذات غشاء متجعد)، ثنائية النواة او متعددة النواة.

• **التنشؤات الخبيثة و ما قبل الخبيثة:**(تسببها بشكل اسامي الفيروس الحليموم من نمط 16 و 18) لا يوجد سرطان تم العمل على خفض نسبة وفياته مثل سرطان عنق الرحم.

- Fifty years ago, carcinoma of the cervix was the **leading cause of cancer deaths** in women in the United States, but the death rate **has declined by two thirds** to its present rank as the eighth leading cause of cancer mortality.
- In sharp contrast to this reduced mortality, the detection frequency of early cancers and precancerous lesions is high. Much credit for these dramatic gains belongs to the effectiveness of the **Pap test in detecting cervical precancers** and to the accessibility of the cervix to **colposcopy** (visual examination of the cervix with a magnifying glass) and **biopsy**.
- While there are an estimated 11,000 new cases of invasive cervical cancer in the United States annually, there are nearly 1 million precancerous lesions of varying grade that are discovered yearly by cytologic examinations.
- Thus, it is evident that Pap smear screening not only has increased the detection of potentially curable, low-stage cancers but has also **allowed the detection** and **eradication of preinvasive lesions**, some of which would have progressed to cancer if not discovered and treated.

• في الخمسين سنة الماضية كان سرطان العنق السبب الرئيسي للوفيات بالسرطان في الولايات المتحدة ولكن تم خفض ذلك المعدل إلى الثلث ليصبح سرطان عنق الرحم ثامن سبب للوفيات من السرطان.

• وعلى العكس فإن نسبة الكشف عن حالات ما قبل سرطانية و سرطانية مبكرة لايزال مرتفع، يعود الفضل في ذلك إلى فعالية اختبار بابينيكولا في تحديد ما قبل سرطان العنق و سهولة الوصول إلى العنق عن طريقه تنظيره بعدسات مكبرة و اخذ خزعات منه.

• مقابل وجود 11,000 حالة سرطانية غازية لعنق الرحم في الولايات المتحدة سنويا فإنه يوجد حوالي 1 مليون حالة ما قبل سرطانية مع درجات مختلفة تكشف سنويا بالفحص الخلوي.

• وهذا دليل على أن اختبارباب لا يزيد فقط الكشف عن حالات سرطانية منخفضة الدرجة وقاتلة للعلاج لكن يسمح بكشف و استئصال عدد من الآفات ما قبل الغازية و التي تتحول إلى سرطانة ان لم تعالج.

- **Pathogenesis**
- The pathogenesis of cervical carcinoma has been delineated by a series of epidemiologic, clinicopathologic, and molecular genetic studies.
- Epidemiologic data have long implicated **a sexually transmitted agent**, which is now established to be HPV. For his discovery of HPV as a cause of cervical cancer, Harald zur Hausen was awarded the Nobel **Prize in 2008.** HPVs are DNA viruses that are typed based on their DNA sequence and subgrouped into **high and low oncogenic risk.**
- High oncogenic risk HPVs are currently considered to be the single most important factor in cervical oncogenesis. High oncogenic risk HPVs have also been detected in **vaginal squamous cell carcinomas** and in a subset of **vulvar, penile, anal, tonsillar,** and other **oropharyngeal** carcinoma,.
- As noted earlier, low oncogenic risk HPVs are the cause of the sexually transmitted vulvar, perineal, and perianal **condyloma acuminatum.** There are 15 high oncogenic risk HPVs that are currently identified. From the point of view of cervical pathology, **HPV 16** and **HPV 18** are the most important

الآلية المرضية: تم تحديدها بواسطة عدد من الدراسات الوبائية و السريرية و الجينية.

- المعطيات الوبائية ربطت ذلك السرطان بعامل منتقل جنسيا و يشتبه أن يكون HPV و لاكتشاف ان HPV مسبب للسرطان تم منح العالم Harald zur Hausen جائزة نوبل في عام 2008، و الHPV هو فيروس DNA و يقسم بحسب سلسلة الDNA و يصنف إلى منخفض و مرتفع الخطر الورمي.
- هذه الفيروسات (عالية الخطر) تعتبر حالياً العامل الأكثر أهمية في التسبب في سرطان العنق وكما تم الكشف عنها في انواع اخرى من السرطانات مثل: سرطان الخلايا الشائكة المهبلية و أيضا بعض مجموعات من سرطانات الفرج و القضيب و الشرج و اللوزات و البلعوم الفموي.
- كما لوحظ سابقا، ان HPV منخفض الخطر الورمي هو السبب في الورم القنبيطي المؤنف حول الشرج و الفرج و العجان و هناك حوالي 15 فيروس عالي الخطورة الورمية تم تحديد و انطلاقا من امراضية العنق الرحمي فإن HPV16 و HPV18 هي الأهم.

- The risk factors for cervical cancer are related to both host and viral characteristics such as HPV exposure, viral oncogenicity, **inefficiency of immune response**, and presence of **co-carcinogens**. These include:
    1. **Multiple sexual partners**
    3. **Young age at first intercourse**
    4. **High parity**
    5. **Persistent infection with a high oncogenic risk HPV, e.g., HPV 16 or HPV18**
    6. **Immunosuppression**
    7. **Certain HLA subtypes**
    8. **Use of oral contraceptives**
    9. **Use of nicotine**
- Genital HPV infections are extremely common; most of them are **asymptomatic**, do not cause any tissue changes, and therefore are not detected on Pap test.
- The high peak of HPV prevalence in **20-year-olds** is related to **sexual début**, while the subsequent decrease in prevalence reflects acquisition of immunity and monogamous relationships.
- Most HPV infections **are transient** and are eliminated by the immune response in the course of months.

• عوامل خطورة سرطان العنق تتعلق بكل من المصاب و الفيروس و هي عوز مناعي للتعرض للفيروس، قدرة الفروس على إحداث ورم ، و التعرض للمسرطنات الأخرى و عوامل أخرى تتضمن تعدد الشركاء الجنسيين و عمر مبكر للجماع الاول ، عدد ولادات مرتفع، التعرض المستمر(يعني التعرض أكثر من مرة لل hpv) للفيروس عالي الخطورة مثل HPV16 و HPV18.التثبيط المناعي وبعض تحت انواع الHLA واستخدام موانع الحمل الفموية و استخدام النيكوتين.

• العدوى الجنسية لhpv شائعة و لكن معظم الحالات لا عرضية و لا تحدث تغيرات نسيجية يمكن كشفها بالخزعة pap.

• قمة انتشار الفيروس هي في سن ال20 و ذلك للممارسة الأولى للجنس و من ثم ينخفض الانتشار و ذلك بعكس العمل المناعي و العلاقات احادية الشريك.

• معظم حالات العدوى عابرة و تحدها الاستجابة المناعية على مدى أشهر.

- On average, 50% of HPV infections **are cleared within 8 months,** and 90% of infections are cleared **within 2 years.**
- The duration of the infection **is related to HPV type**; on average, infections with high oncogenic risk HPVs last longer than infections with low oncogenic risk HPVs, 13 months versus 8 months, respectively.
- Persistent infection increases the risk of the development of **cervical precancer** and subsequent carcinoma.
- HPVs infect **immature basal cells** of the squamous epithelium in areas of epithelial breaks, or **immature metaplastic squamous cells** present at the **squamocolumnar junction**.
- **HPVs cannot infect the mature superficial** squamous cells that cover the ectocervix, vagina, or vulva. Establishing HPV infection in these sites requires damage to the surface epithelium, which gives the virus access to the immature cells **in the basal layer** of the epithelium.
- The cervix, with its relatively large areas of immature squamous metaplastic epithelium.
-

بالمتوسط 50% من المصابين يسشفون خلال 8 أشهر و 90% يشفون خلال سنتين ، و إن مدة العدوى تتعلق بنوع الفيروس حيث HPV مرتفع الخطورة يستمر 13 شهر بينما HPV منخفض الخطورة يستمر ل 8أشهر فقط .

• العدوى المستمرة بترفع احتمالية الإصابة بآفة قبل سرطانية و التي تتحول إلى سرطانة.

• الفيروس يصيب الخلايا القاعدية غير الناضجة (هام) في مناطق تحطم الظهارة كما يصب الخلايا المسطحة الغير ناضجة للحؤول (هام)في الوصل المسطحة الاسطوانية، الفيروس لا يصيب الخلايا الناضجة السطحية التي تبطن ظاهر العنق و المهبل و الفرج و لحدوث العدوى يجب إحداث ضرر في الظهارة مما يسمح للفيروس للوصول إلى الخلايا القاعدية من الظهارة .(اي يجب ان تكون ال Squamous غير ناضجة أو ال basal cellsغير ناضجة)

• العنق يحوي على مناطق كبيرة نسبية من الخلايا الغير ناضجة الحؤولية المسطحة.

- is particularly vulnerable to HPV infection as compared, for example, with vulvar skin and mucosa that are covered by mature squamous cells.
- This difference in **epithelial susceptibility to HPV infection** accounts for the marked difference in incidence of HPV-related cancers arising in different sites, and explains the high frequency of **cervical cancer** in women or **anal cancer** in homosexual men and a relatively low frequency of vulvar and penile cancer.
- Although the virus can infect only the immature squamous cells, replication of HPV occurs in the maturing squamous cells and results in a cytopathic effect, "**koilocytic atypia**," consisting of nuclear atypia and a cytoplasmic perinuclear halo.
- To replicate, HPV has to induce DNA synthesis in the host cells. Since HPV replicates in maturing, nonproliferating squamous cells, it must reactivate the mitotic cycle in such cells. Experimental studies have shown that HPV activates the cell cycle by interfering with the function of **Rb** and **p53**, two important tumor suppressor genes.

• و اذا هو الحال الاهم لعدوى HPV اذا ما قورن مع الفرج و المهبل .

• الاختلاف في قابلية العدوى في الظهارات يفسر الاختلاف في معدل حدوث السرطانة في مواقع مختلفة و يشرح لما سرطانة العنق عند النساء و سرطانة الشرج عند الشواذ هي الأكثر شيوعا، والمعدل منخفض في سرطان الفرج والقضيب.

• على الرغم من أن الفيروس يصيب الخلايا الغير ناضجة الا ان التضاعف يتم في الخلايا الناضجة و هذا هو السب في ظاهرة التفجي و التي هي عبارة عن لانمطية نووية مع هالة حول النواة.

• ليتضاعف الفيروس، فإنه بعد اصطناع الDNA الخاص به في الخلايا و حين يتم تضاعف الفيروس تكون الخلايا قد نضجت و هذا يعني ان على الفيروس تفعيل الدورة الانقسامية. الدراسات التجريبية أظهرت أن الفيروس يؤثر في وظيفة كل من Rb و p53 و هما جينين هامين لكبر الورم .

- The physical state of the virus differs in different lesions, being integrated into the host DNA in cancers, and present as free **(episomal)** viral DNA in **condylomata** and most **precancerous lesions.**
- **CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA**
- The classification of cervical precancerous lesions has evolved over time and the terms from the different classification systems are currently used interchangeably.
- Hence a brief review of the terminology is warranted. The oldest classification system classified lesions as having mild dysplasia on one end and severe dysplasia/carcinoma in situ on the other.
- This was followed by **Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)** classification, with mild dysplasia termed **CIN I**, moderate dysplasia **CIN II**, and severe dysplasia termed **CIN III.**
- Because the decision with regard to patient management is two-tiered (observation versus surgical treatment), the three-tier classification system has been recently simplified to a **two-tiered** system,

- مادياً يختلف سلوك DNA الفيروس باختلاف الآفة المسببة فهو (الفيروسdna)يندخل في DNA الخلية في حالة السرطان و لكن يظهر ال dnaبشكل منفصل في الأورام القنبيطية و مرحلة ما قبل السرطان(يعني مافي اندماج مع DNAالخلية المصابة).
- التنشؤات من الظهارة العنقية CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: تصنيف الآفات ما قبل السرطانية تتطور مع الوقت و اصبح يتم استخدام مصطلحات من أنظمة تصنيفية مختلفة بشكل متغيرة

- ويتم تصنيف إلى CIN بسبب وجود عسرة التصنع إلى قليل عسر التصنع I ، متوسط عسر التصنعII، شديد عسر التصنع III
- وبسبب النقاش حول معالجة المريض تم تحويل النظام الثلاثي إلى ثنائي:

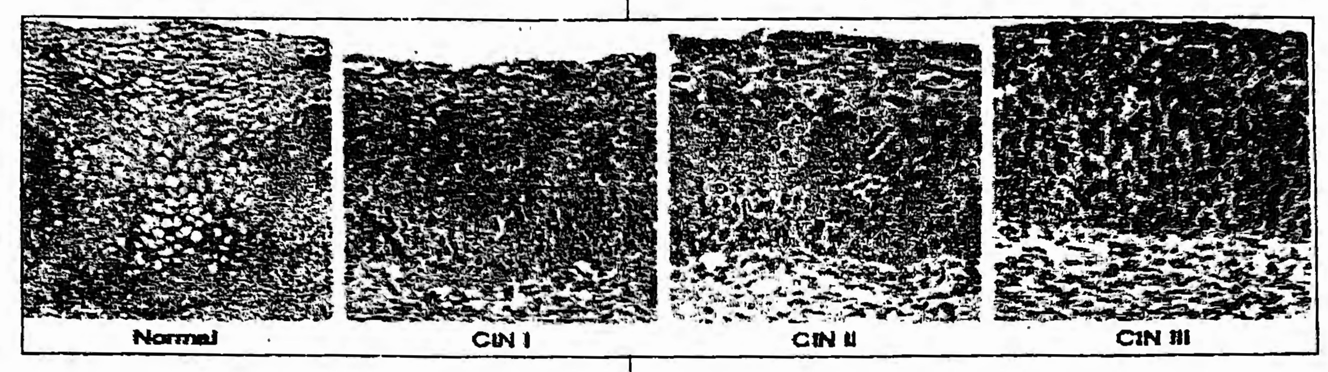
– **CIN I** renamed low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)

– **CIN II** and **CIN III** combined into one category referred to as high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL).

CIN I أصبح يسمى افة داخل ظهارية حرشفية منخفضة الدرجةLSIL

• CIN II مع CIN III اصبحا يسمون آفة داخل ظهارية حرشفية مرتفعة الدرجة HSIL

LSIL :low grade squamousinterepithelial



• LSILs are associated with productive HPV infection, but show no significant disruption or alteration of the host cell cycle. **Most LSILs regress spontaneously,** with only a small percentage progressing to HSIL.

• LSIL does not progress directly to invasive carcinoma. For these reasons LSIL is not treated like a premalignant lesion.

• In HSIL, there is a progressive deregulation of the cell cycle by HPV, which results in increased cellular proliferation, decreased or arrested epithelial maturation, and a lower rate of viral replication, as compared with LSIL.

• و سببها (لل LSIL)هو HPV غالبا و لكن لا تظهر أي علامات تبدل في الدورة الخلوية فمعظمها يشفى عفويا مع نسبة قليلة إلى HSIL.

• و هي لا تتطور مباشرة إلى سرطانة غازية، و لهذا السبب لا يتم علاجها كآفة قبل خبيثة.

• في ال HSIL يوجد عدم انتظام في الدورة الخلوية بسبب ال HPVو تكاثر خلوي و نقص في التمايز مع معدل تضاعف منخفض للفيروس مقارنة مع LSIL.

Both LSIL , HSIL have ATypia

- **Morphology:** The diagnosis of SIL is based on identification of **nuclear atypia** characterized by nuclear enlargement, hyperchromasia (dark staining), presence of coarse chromatin granules, and variation of nuclear sizes and shapes. Pleomorphism
- The nuclear changes may be accompanied by **cytoplasmic halos** indicating disruption of the cytoskeleton before release of the virus into the environment.
- Nuclear alterations and perinuclear halo are termed **koilocytic atypia.**
- The grading of SIL into low or high grade is based on expansion of the immature cell layer from its normal, basal location.
- If the atypical, immature squamous cells are confined to the lower one third of the epithelium, the lesion is graded as **LSIL**; if they expand to two thirds of the epithelial thickness, it is graded as **HSIL.**
- More than **80% of LSILs** and **100% of HSILs** are associated with high oncogenic risk HPVs.
- Although the majority of HSILs develop from LSILs, approximately 20% of cases of HSIL develop de novo, without the preexisting LSIL.

شكلياً: يتم تشخيص SIL بالاعتماد على اللانمطية النووية و التي تتميز بضخامة النواة و فرط تصبغ النواة و تنوع في شكل النواة و حجمها.

- التغيرات النووية تترافق مع هالات سيتوبلاسمية و هي الحالات الخلوية الني تشير تشوه في الهيكل الخلوي قبل انطلاق الفيروس من الخلية المخموجة للخارج .
- التغيرات النووية و الهالة حول النواة تمسى ب لانمطية للتفجي
- درجات ال SILالمنخفضة والعالية يتم التعرف عليها اعتمادا على امتداد الطبقة الخلوية الغير ناضجة من الموقع الطبيعي لها الى الطبقة القاعدية.
- إذا كانت الخلايا المسطحة الغير متمايزة محدود في الثلث السفلي تسمى الآفة ب LSIL و عندما تكون متوسعة إلى الثلثين العلويين تسمى HSIL.(هام)
- أكثر من 80% من LSIL و100% من HSILتترافق مع HPV .
- معظم HSIL تتطور من LSIL ولكن 20% من HSIL تتطور منذ البدء.

LSIL → HSILs

denovo (HSIS) → 20%

- These findings underscore that the risk of developing precancer and cancer is conferred only in part by HPV type, and depends also on immune status and environmental factors.

- Progression to invasive carcinoma, when it occurs, may take place in a few months to more than a decade.
- CERVICAL CARCINOMA
- **SQUAMOUS CELL CARCINOMA** is the most common histologic subtype of cervical cancer, accounting for approximately **80%** of cases. As outlined above, **HSIL** is an immediate precursor of cervical squamous cell carcinoma.
- The second most common tumor type is **CERVICAL ADENOCARCINOMA**, which constitutes about **15%** of cervical cancer cases and develops from a precursor lesion called adenocarcinoma in situ.
- **ADENOSQUAMOUS** and **NEUROENDOCRINE** carcinomas are rare cervical tumors that account for the remaining **5%** of cases. All of the above tumor types are caused by high oncogenic risk HPVs.

• خطورة تطور السرطان و ما قبل السرطان تتعلق بنمط الفيروس ولكن يعتمد على الحالة المناعية و العوامل البيئية.

• تطور السرطان الغازي للعنق يأخذ من أشهر إلى عقود.

• سرطانة العنق CERVICAL CARCINOMA: سرطانة الخلايا الشائكة هي أكثر الأشكال النسيجية شيوعاً تشكل حوالي 80% وكما شرح سابقاً فإن HSIL تشكل طليعة هذه السرطانة.

• السرطانة الغدية للعنق هي الثانية من حيث الشيوع و تشكل 15% و تتطور من سرطانة موضع غدي.

• السرطانة الغدية الشائكة و الصماوية الغدية تشكل 5% ، و جميع الأشكال السابقة سببها هو HPV عالي الخطورة.

- The clinical characteristics and risk factors are the same for each tumor type, with the exception that adenocarcinomas and adenosquamous and neuroendocrine carcinomas typically present with advanced-stage disease.
- This unfortunate outcome occurs because **Pap screening is less effective in detecting these cancers. Patients with adenosquamous and neuroendocrine carcinomas,** therefore, have a **less favorable prognosis** than patients with squamous cell carcinomas or adenocarcinomas.
- The peak incidence of invasive cervical carcinoma is 45 years. With the advent of widespread screening, many cervical carcinomas are detected at a **subclinical stage**, during evaluation of an abnormal Pap smear.

Morphology: Invasive cervical carcinoma may manifest as either fungating (exophytic) or infiltrative cancers.

- On histologic examination, squamous cell carcinomas are composed of **nests and tongues of malignant squamous epithelium,** either **keratinizing** or **nonkeratinizing,** invading the underlying cervical stroma.

• السمات السريرية عوامل الخطورة واحدة لجميع الأشكال السابقة ولكن للسرطانة الغدية أو الغدية الشائكة و الصماوية العصبية تظهر في مرحلة متقدمة.

• ولسوء الحظ فإن خزعة باب غير فعالة في تحديد هذه السرطانة(الغدية و الشائكة و الصماوية)

كما أن إنذار سيئ أسوأ من سرطانة الخلايا الشائكة.

• قمة حدوث السرطانة الغازية هو في 45 سنة و لكن ممكن كشف مرحلة تحت سريرية من سرطانة العنق قبل ذلك.

شكلياً: ممكن أن تتظاهر مرتشحة أو بارزة .

على الفحص المجهري: يعكس وجود خلايا مسطحة بشكل أعشاش و ألسنة مع أو بدون تقرن تبطن لحمة العنق.

- Adenocarcinomas are characterized by proliferation of glandular epithelium composed of malignant endocervical cells with large, hyperchromatic nuclei and relatively mucin-depleted cytoplasm, resulting in dark appearance of the glands, as compared with the normal endocervical epithelium.
- Adenosquamous carcinomas are tumors composed of intermixed **malignant glandular** and **malignant squamous epithelium.**
- **Neuroendocrine cervical carcinomas** typically have an appearance similar to small-cell carcinoma of the lung; however, in contrast to the lung tumor, which is not related to HPV infection, cervical small-cell carcinomas are positive for high oncogenic risk HPVs.
- Advanced cervical carcinoma extends by direct spread to involve **contiguous tissues**, including the paracervical tissues, urinary bladder, ureters, rectum, and vagina. **Local** and **distant lymph nodes** are also involved. **Distant metastases** may be found in the **liver, lungs, bone marrow**, and other structures.

• السرطانة الغدية، تكاثرلظهارة غدية مؤلفة من خلايا باطن العنق خبيثة مع فرط تصنع للأنوية مع سيتوبلازما مفرز للمخاط قليلة ما يعطي للغدد مظهرغامق مقارنة مع الطبيعي.

• السرطانة الغدية الشائكة تتألف من عناصر مختلطة .

• السرطانة الصماوية العصبيّة لها مظهر مشابه لسرطانة الرئة صغيرة الخلايا و لكن على العكس من ورم الرئة الذي لا يتعلق بعدوى HPV هذه السرطانة ايجابية للعدوى.

• السرطانة المتقدمة تغزو الانسجة المحيطة مثل النسيج حول العنق و المثانة و الرحم و المهبل و العقد اللمفاوية البعيدة و القريبة و يمكن وجود انتقالات للرئة و للكبد و نحو العظم .

جدول مقارنة لمراحل سرطانة عنق الرحم(هام)

- and to some degree on the cell type, with **small-cell neuroendocrine tumors** having a very poor prognosis.
- With current methods of treatment there is a 5-year survival rate of at least 95% for **stage Ia** (including microinvasive) carcinomas, about 80% to 90% with stage Ib, 75% with stage II, and less than 50% for **stage III** and higher.

- Most patients with **stage IV** cancer die as a consequence of local extension of the tumor (e.g., into and about the **urinary bladder** and **ureters**, leading to **ureteral obstruction, pyelonephritis**, and **uremia**) rather than distant metastases.

و درجة الخلايا مع التاكيد على ان السرطانة الصماوية سيئة الانذار(السرطانة الصماوية العصبية هي الأسوأ انذارا).

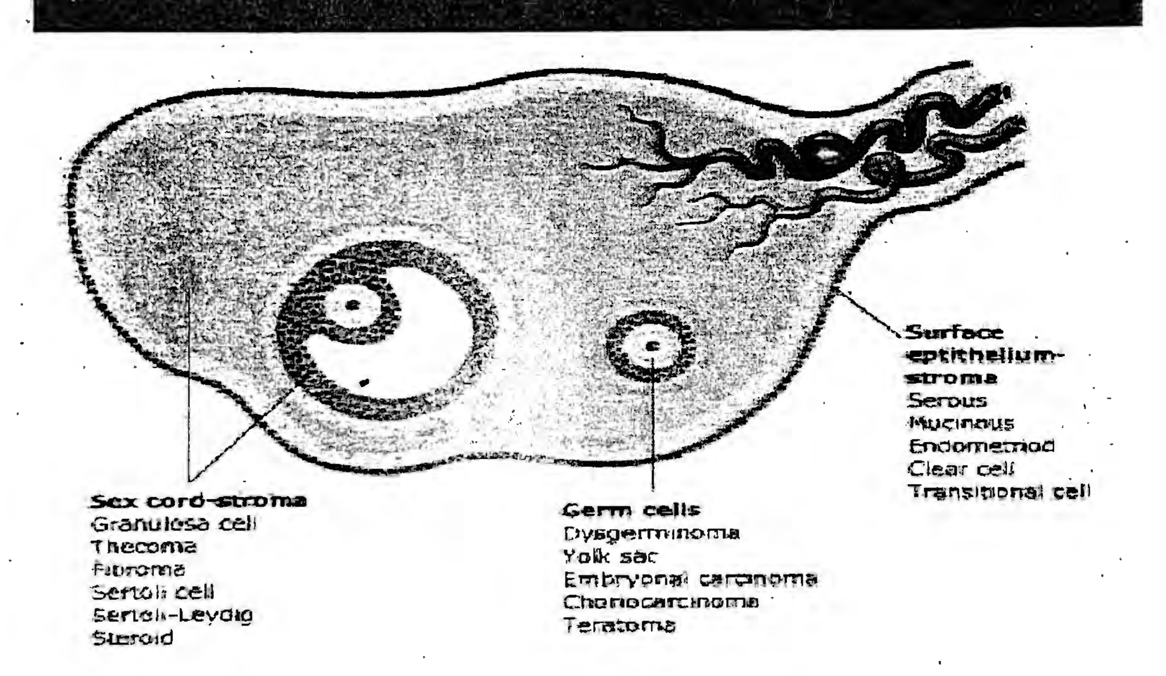
• مع معالجة الحالة فإن بقيا ل 5 سنوات هو على الأقل 95% عند المرحلة IA (الغازية قليلا او الغازية البدئية)و 80-90% في Ib و في 75% في II و اقل من 5% في III .

•معظم المرضى في المرحلة IV يموتون من عواقب تمدد للورم (مثل التمدد للرحم و المثانة و الحالب و يؤدي إلى انسداد حالبي ورحمي و التهاب كلية و حويضة و ارتفاع بولة للدم) عوضاً عن الانتقالات البعيدة.

جامعة حلب د. لينا
كلية الطب البشري
السنة الرابعة



ORIGIN OF OVARIAN TUMORS



د. سراب آغا

إعداد الزملاء من الدفعة 47 :

أحمد نور سليمان أحمد بشر كلارجي محمد أنس ستوت

2017 - 2016

- There are numerous types of ovarian tumors, and overall they fall into benign, borderline, and malignant categories.
- About 80% are benign, and these occur mostly in young women between the ages of 20 -45 years.
- Borderline tumors occur at slightly older ages.
- Malignant tumors are more common in older women, between the ages of 45-65 years.
- Ovarian cancer accounts for 3% of all cancers in females and is the fifth most common cause of death due to cancer in women in the United States.
- Among cancers of the female genital tract, the incidence of ovarian cancer ranks below only carcinoma of the cervix and the endometrium. In addition, because most ovarian cancers are detected when they have spread beyond the ovary, *they account for a disproportionate number of deaths from cancer of the female genital tract.*

-هنالك الكثير من أنواع الأورام المبيضية ,ولكن عموماً تقسم إلى ثلاث فئات :الحميدة والخبيثة وأورام بين الخبيثة والسليمة (الأورام الحدية أو البينية).

-حوالي 80%من الأورام تكون سليمة وتحدث عند النساء بين 20-45سنة(عند الصبايا).

-في حين أن الأورام التي تكون بين الخباثة والسلامة(الأورام البينية أو الحدية) تحدث عادةً عند الأعمار الأكبر سِناً.

-أما الأورام الخبيثة تحدث بشكل أشيع عند السيدات المتقدمات في العمر بين 45-65سنة.

-في الولايات المتحدة يشكل سرطان المبيض نسبة تعادل 3% من السرطانات التي تصيب الإناث, بالإضافة إلى أنّه السبب الخامس للموت عند الإناث المصابات بالسرطان.

-من بين جميع السرطانات التي تصيب الجهاز التناسلي الأنثوي فإنّ نسبة حدوث سرطان المبيض تحتل المرتبة التالية لسرطانات عنق الرحم والبطانة الرحمية (التي تكون أكثر شيوعاً).

-بالإضافة لذلك وبسبب أنّ معظم سرطانات المبيض تُكشف فقط عندما تنتشر خارج المبيض ,فإن هذه السرطانات تسجل عدد متفاوت من الوفيات بسرطانات الجهاز التناسلي الأنثوي .

Calssification

التصنيف

- The WHO Histological Classification, separates ovarian neoplasms according to the most probable tissue of origin.
- It is now believed that tumors of the ovary arise ultimately from one of three ovarian components:
  - Surface epithelium derived from the coelomic epithelium;
  - The germ cells, which migrate to the ovary from the yolk sac and are pluripotent.
  - The stroma of the ovary, including the sex cords, which are forerunners of the

-يقسم التصنيف النسيجي المعتمد من قبل منظمة الصحة العالمية الأورام المبيضية بحسب المنشأ الجنيني للورم .

-حيث يعتقد حالياً أنّ أورام المبيض تنشأ بشكل أساسي من ثلاث مكونات مبيضية :

1-الظهارة السطحية :وتنشأ من الظهارة الجوفية (الجوف العام الجنيني).

2-الخلايا المنتشة :والتي تهاجر إلى المبيض من الكيس المحي حيث تكون هذه الخلايا متعددة القدرات.

3-لحمة المبيض :وتتضمن الحبال الجنسية التي تكون طليعة للجهاز الغدي الصماوي للمبيض بعد الولادة.

-هنالك أيضاً مجموعة من الأورام التي تتعدى التصنيف ,وأخيراً يوجد أورام ثانوية أو ما يسمى الأورام النُقيلية إلى المبيض (ناتجة عن انتقالات ورمية من أورام أخرى وتتوضع في المبيض).

endocrine apparatus of the postnatal ovary.

There is also a group of tumors that defy classification, and finally there are secondary or metastatic tumors to the ovary.

- Although some of the specific tumors have distinctive features and are hormonally active, most are nonfunctional and tend to produce relatively mild symptoms until they reach a large size.
- Malignant tumors have usually spread outside the ovary by the time a definitive diagnosis is made. Some of these tumors, principally epithelial tumors, tend to be bilateral.

Abdominal pain and distention, urinary and gastrointestinal tract symptoms due to compression by the tumor or cancer invasion, and vaginal bleeding are the most common symptoms.

- The benign forms may be entirely asymptomatic and occasionally are found unexpectedly on abdominal or pelvic examination or during surgery

-بالرغم من أنّ بعض الأورام النوعية لديها علامات مميزة

وفعّالة هرمونياً ,فإنّ مُعظمها يكون غير وظيفي ويميل

لإنتاج أعراض خفيفة نسبياً إلى ان تصل هذه الأورام لحجم كبير.

-عادةً ما تنتشر الأورام الخبيثة إلى خارج المبيض ومع مرور

الوقت يُوضع التشخيص النهائي لها.بعض الأورام (وبشكل خاص الأورام الظهارية)تميل لأن تكون ثنائية الجانب.

-وإنّ من أشيع الأعراض التي تنتُج عن ضغط الورم أو

ارتشاحه للبنى المجاورة هي :الألم البطني وتمدد البطن

والنزف المهبلي وأعراض بولية وهضمية.

-يمكن للأورام السليمة أن تكون غير عرضية بشكل

كامل وعادةً

ما تُكتشف صدفةً أثناء الفحص البطني والحوضي أو أثناء العمل الجراحي .

TUMORS OF SURFACE (MÜLLERIAN) EPITHELIUM

- *Most primary neoplasms in the ovary fall within this category.*
- The classification of epithelial tumors of the ovary is based on both differentiation and extent of proliferation of the epithelium.
- There are *three major histologic types based on the differentiation of the neoplastic epithelium: serous, mucinous, and endometrioid tumors.*
- The extent of epithelial proliferation is associated with the biologic behavior of the

أورام الظهارة السطحية (المولرية)

-معظم الأورام البدئية في المبيض تنضوي تحت هذه الفئة.

-يعتمد تصنيف الأورام الظهارية في المبيض على درجة تمايز الظهارية

ومدى تكاثرها .

-هناك ثلاثة أنماط نسيجية تعتمد على درجة تمايز

الظهارية الورمية :

مصلية ,مخاطية ,والورم الشبيه بطانة الرحم(وهو ورم على حساب عناصر ظهارية المبيض حيث يكون مشابه لأورام البطانة الرحمية).

-إنّ مدى تكاثر الظهارية يترافق مع السلوك البيولوجي الذي يسلكه الورم حيث يُصنف إلى:

1-سليم :تكاثر ظهاري ضئيل.

2-بيني أو حدّي :تكاثر ظهاري

tumor and is classified as:

- **Benign (Minimal Epithelial Proliferation),**
- **Borderline (Moderate Epithelial Proliferation),**
- **Malignant (marked epithelial proliferation with stromal invasion).**

- The benign tumors are often further classified based on the components of the tumors, which may include cystic areas (cystadenomas), cystic and fibrous areas (cystadenofibromas), and predominantly fibrous areas (adenofibromas).
- The borderline tumors and the malignant tumors can also have a cystic component, and when malignant they are sometimes referred to as cystadenocarcinomas.
- The tumors can be relatively small, or they can grow to fill the entire pelvis before they are detected.
- The origin of ovarian epithelial tumors is, at present, unresolved.
- The most widely accepted theory for the derivation of müllerian epithelial tumors is the transformation of coelomic epithelium.
- This view is based on the embryologic pathway by which the müllerian *ducts are formed from the coelomic epithelium and evolve into*:
    - Serous tumors that resemble fallopian tube epithelium.
    - Mucinous tumors that mimic the mucosa of the endocervix.
    - Endometrioid tumors that are similar to the glands of the endometrium
    - Clear cell tumors with glycogen-rich cells

متوسط .

3-خبيث:تكاثر ظهاري واضح مع غزو وارتشاح نحو اللحمة.

-يعتمد تصنيف الأورام السليمة على المكونات التي يتألف منها الورم والتي يمكن أن تحوي مناطق كيسية (ورم غدي كيسي),مناطق كيسية وليفية (ورم غدي ليفي كيسي),مناطق ذات هيمنة ليفية (ورم غدي ليفي).

- الأورام الحدية و الخبيثة يمكن أيضاً أن يكون لها مكون كيسي أيضا و بالنسبة للخبيثة يمكن أحياناً أن تسمى بالسرطانة الغدية الكيسية.

-يمكن للأورام أن تكون صغيرة أو أنّها تنمو لتملأ كامل الحوض قبل أن تُكتشف.

-في الوقت الحاضر، إنّ منشأ الأورام الظهارية المبيضية لم يُبت بأمره بعد.

-إنّ النظرية الأكثر قبولاً في منشأ الأورام الظهارية المولرية هي استحالة الظهارية الجوفية (ظهارية الجوف العام).

-جنينياً تتشكل قنوات مولر من ظهارة الجوف العام وتتطور إلى:

- الأورام المصلية :و تشابه ظهارية نفير فالوب.

-الأورام المخاطية :وتحاكي مخاطية باطن عنق الرحم .

-الأورام البطانية : والتي تُشابه غدد باطن الرحم .

-أورام الخلايا الصافية(الرائقة) : حيث تكون الخلايا غنية بالغليكوجين مثل خلايا بطانة الرحم أثناء الحمل .

-الأورام الانتقالية : التي تشابه مخاطية المثانة.

-الأورام المختلطة.

like endometrial glands in pregnancy.

- Transitional cell tumors that resemble the mucosa of the bladder
- Mixed tumors.

-انّ الآلية الدقيقة التي تتشكل بها الكيسات غير معروفة, ولكن يعتقد أنها تنتج من انغلافات في الظهارية السطحية والتي تخسر اتصالها تدريجياً بالسطح وبالتالي تتشكل الكيسات .

- The exact mechanism by which the cysts develop is not known, but they are thought to result from invaginations of the surface epithelium that subsequently loses its connection to the surface.

-تبطن الكيسات بواسطة ظهارية متوسطية او ظهارية أنبوبية.

- The cysts are most often lined by either mesothelial or tubal-type epithelium.

-انّ ترافق سرطانات المبيض مع الظهارية السطحية أو الكيسة الإشتمالية يمكن أن يفسّر تطور سرطانات خارج المبيض من نفس البنية النسيجية لبقايا الظهارية الجوفية (مثل الانتباذ البطاني البوقي) في المساريقا .

- The close association of ovarian carcinomas with either the ovarian surface epithelium or inclusion cysts may explain the development of extra-ovarian carcinomas of similar histology from coelomic epithelial rests (so-called endosalpingiosis) in the mesentery.

- على أيّة حال هذا يعتبر تبسيط شديد لمنشأ وتطور (امراضية)سرطان المبيض .

- However, this is clearly an oversimplification of the pathogenesis of ovarian cancer

- بغض النظر عن المنشأ النوعي لها ,الأورام الظهارية المبيضية تتراوح بين السلامة التامة والخباثة .

- Regardless of their specific origin(s), ovarian epithelial tumors range from clearly benign to malignant tumors.

-عدّة دراسات حديثة اقترحت أن سرطانات المبيض يمكن أن تصنف بشكل عام إلى نوعين مختلفين اعتماداً على الإمراضية :

- Several recent studies have suggested that ovarian carcinomas may be broadly categorized into two different types based on pathogenesis:

-تلك التي تنشأ بالترافق مع الأورام البينية .

- those that arise in association with borderline tumors

-تلك التي تنشا ك أورام جديدة (تظهر بدون انذار).

- those that arise as de novo carcinomas.

-أظهرت الدراسات السريرية الإمراضية أنّ السرطانات المخاطية وشبيهة البطانية والمصلية جيدات التمايز غالباً ماتحتوي مناطق من أورام بينية (بين السلامة والخباثة) من نفس نمط الخلايا الظهارية بينما هذا الترافق يكون نادراً في حالة السرطانات متوسطة وقليلة التمايز.

- Clinicopathologic studies have shown that well-differentiated serous, endometrioid, and mucinous carcinomas often contain areas of borderline tumors of the same epithelial cell type, whereas this association is rarely seen for moderately to poorly differentiated

carcinoma.

الأورام المصلية

-(ورم سليم70%).. تبطن هذه الأورام الكيسية بواسطة خلايا ظهارية طويلة أسطوانية مهدبة أوغير مهدبة وتملأ بسائل مصلي رائق .

-بالرغم من أن المصطلح (مصلي) يصف السائل ضمن الكيسة إلا أنه أصبح مرادفاً للظهارية الشبيهة بالأنبوبية في هذه الأورام .

-الأورام السليمة والبينية والخبيثة مجتمعة تشكل حوالي 30% من جميع أورام المبيض وأكثر من 50% من الأورام الظهارية للمبيض .

-حوالي 70% من هذه الأورام تكون سليمة أو بينية و30% تكون خبيثة.

-تشكل السرطانات المصلية ما يعادل تقريباً 40% من جميع سرطانات المبيض وتعتبر أكثر الأورام المبيضية الخبيثة شيوعاً.

-في الأعمار بين (20-45سنة) تعتبر الأورام السليمة والبينية الأكثر شيوعاً .

-تحدث السرطانات المصلية في مراحل متأخرة من الحياة ,بالرغم من ذلك وإلى حد ما يمكن أن تحدث باكراً كما في الحالات العائلية الوراثية.

Serous Tumors

- These common cystic neoplasms are lined by tall, columnar, ciliated and nonciliated epithelial cells and are filled with clear serous fluid.
- Although the term serous appropriately describes the cyst fluid, it has become synonymous with the tubal-like epithelium in these tumors.
- Together the benign, borderline, and malignant types account for about 30% of all ovarian tumors and just over 50% of ovarian epithelial tumors.
- About 70% are benign or borderline, and 30% are malignant.
- Serous carcinomas account for approximately 40% of all cancers of the ovary and are the most common malignant ovarian tumors.
- Benign and borderline tumors are most common between the ages of 20 and 45 years.
- Serous carcinomas occur later in life on average,

الإمراضية الجزيئية

-القليل معروف عن عوامل الخطورة التي تؤدي إلى تطور الأورام السليمة والحدية.

-إن عوامل الخطورة للأورام المصلية الخبيثة (السرطانات المصلية) تكون أقل وضوحاً بالمقارنة مع الأورام التناسلية الأخرى ولكن عوامل كعدم الإنجاب والقصة والتاريخ العائلي والطفرات الموروثة تلعب دوراً في تطور الورم.

though somewhat earlier in familial cases.

-هناك معدل أعلى لحدوث السرطانات عند النساء اللواتي لديهن عدد ولادات اقل.

-إنّ خلل تكون الغدد التناسلية عند الأطفال يترافق مع خطورة اكبر لحدوث سرطان المبيض .

-السيدات بعمر 40-59سنة واللواتي تناولن حبوب منع حمل

فموية(ذات نسبة متوازنة من الاستروجين والبروجسترون) أو خضعن لعملية ربط البوق قد قلّت عندهن نسبة تطور سرطان المبيض.

-إنّ أهم عوامل الخطورة على الإطلاق هي العوامل الوراثية .

-حيث أن الطفرات في كلا الجينين BRCA1,BRCA2 تزيد الاستعداد لحدوث سرطان المبيض .

-الطفرات في الجينBRCA1 تكون موجودة في 5% من المرضى الأصغر من 70 سنة ولديهم سرطان مبيض.

-إنّ نسبة الخطر المقيّم لحدوث سرطان المبيض عند النساء

الحاملات لطفرات في الجينينBRCA1 وBRCA2 وعند عمر 70 سنة هي 20%-60% .

-اعتماداً على الدراسات السريرية المرضية والجزيئية ,

أقترح مؤخراً أنّه يمكن تصنيف سرطان المبيض المصلي إلى

مجموعتين رئيسيتين :

1-ذات درجة منخفضة (سرطانة جيدة التمايز).

2-ذات درجة عالية (سرطانة متوسطة إلى قليلة التمايز).

يعتمد التمييز بين الدرجتين أساساً على اللانمطية النووية وارتباطها مع بقاء المريض على قيد الحياة .

تنشأ بعض السرطانات منخفضة الدرجة بالترافق مع أورام

مصلية بينية ,بينما معظم السرطانات عالية الدرجة

تنشأ ك(سرطانات جديدة) بدون وجود آفة سابقة مميزة .

-معظم الحالات المسجلة لسرطانات المبيض عند النساء الحاملات لطفرات على الجينات BRCA1وBRCA2 تكون سرطان مصلي عالي الدرجة ويكون لديهن طفرات على الجين p53 بشكل شائع .

Molecular Pathogenesis

- Little is known about the risk factors for the development of the benign and borderline tumors.
- Risk factors for malignant serous tumors (serous carcinomas) are also much less clear

  than for other genital tumors, but nulliparity, family history, and heritable mutations play a role in tumor development.
- There is a higher frequency of carcinoma in women with low parity.
- Gonadal dysgenesis in children is associated with a higher risk of ovarian cancer.
- Women 40 - 59 years of age who have taken oral contraceptives or undergone tubal ligation have a reduced risk of developing ovarian cancer.
- The most intriguing risk factors are genetic.

- mutations in both *BRCA1* and *BRCA2* increase susceptibility to ovarian cancer.
- *BRCA1* mutations occur in about 5% of patients younger than 70 years of age with ovarian cancer.
- The estimated risk of ovarian cancer in women bearing *BRCA1* or *BRCA2* mutations is 20% - 60% by the age of 70 years
- Based on both clinicopathologic and molecular studies it has recently been proposed that serous ovarian carcinoma be divided into two major

groups:

- low-grade (well differentiated) carcinoma
- high-grade (moderately to poorly differentiated) carcinoma.

This distinction can be made on the basis of nuclear atypia and correlates with patient survival.

Some low-grade carcinomas arise in association with serous borderline tumors, while most high-grade carcinomas appear to arise de novo without a recognizable precursor lesion.

Almost all reported cases of ovarian carcinomas arising in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations are high-grade serous carcinoma and commonly have *p53* mutations.

- Close examination of these tumors has suggested that *a significant percentage of BRCA1- and BRCA2-related tumors arise from the epithelium lining the fimbriated end of the fallopian tube.*
- This finding has led investigators to speculate that at least some sporadic high-grade ovarian and so-called *primary peritoneal* serous carcinomas may also originate from the distal fallopian tube, an area of current investigation.

-أشار فحص هذه الأورام إلى أن نسبة هامة من الأورام

المتعلّقة بالجينات BRCA1وBRCA2 تنشأ من

الظهارية المبطنة للنهاية الخملّية للبوق .

-هذه الموجودات قد قادت بعض الفاحصين لأن يفكروا بأنه و على الأقل يمكن لبعض من السرطانات المصلية المبيضية عالية الدرجة والتي تسمى أيضاً بالسرطانات المصلية البريتوانية البدئية أن تنشأ من القسم البعيد للبوق, وهي منطقة تخضع للأبحاث في الوقت الحالي .

الصفات الشكلية

الورم المصلي بشكل نموذجي قد يتظاهر بالفحص العياني إما كآفة كيسية و فيها الظهارة الحليمية محتواة ضمن كيسات ليفية

الجدار (داخل كيسي) أو قد تكون ناتئة من سطح المبيض

الأورام الحميدة: نموذجياً تتظاهر بجدر كيسات لامعة رقيقة بدون تسمكات ظهارية أو مع نتوءات حليمية قليلة جدا

الأورام الحدية: تضم عدداً أكبر من النتوءات الحليمية

السرطانة الغدية الكيسية المصلية: الورم تقريباً صلب

مع مناطق نخرية و نزفية

من الشائع كون الورم ثنائي الجانب:

20% من الأورام الغدية الكيسية المصلية الحميدة

30% من الأورام الحدية المصلية

66% من السرطانات المصلية

نسبة هامة من كلا ورمي (الحدي المصلي و المصلي

الخبيث) يتضمن أو ينشأ من سطح المبيض

Morphology

- The characteristic serous tumor may present on gross examination as either a cystic lesion in which the papillary epithelium is contained within a few fibrous walled cysts (intracystic), or projecting from the ovarian surface.

- Benign tumors typically present with a smooth glistening cyst wall with no epithelial thickening or with small papillary projections.

- Borderline tumors contain an increased number of papillary projections.

- Serous cystadenocarcinoma The tumor is predominantly solid, with necrotic and hemorrhagic areas.

- Bilaterality is common, occurring in

  20% of benign serous cystadenomas,

  30% of serous borderline tumors,

  66% of serous carcinomas.

A significant proportion of both serous borderline tumors and malignant serous tumors involve (or originate from) the surface of the ovary.

-

- On histologic examination, the cysts are lined by columnar epithelium, which has abundant cilia in benign tumors. Microscopic papillae may be found.

- Serous borderline tumors exhibit increased complexity of the stromal papillae, stratification of the epithelium and mild nuclear atypia, but destructive infiltrative growth into the stroma is not seen.

بالفحص النسيجي الكيسات مبطنة بظهارة عمودية ذات أهداب كثيفة في الأورام الحميدة , حليمات مجهرية صغيرة يمكن أن ترى

الأورام الحدية المصلية تبدي 1 تعقد أكثر للحليمات الضامة (حليمات اللحمة) , 2 تطبق الظهارة و 3 لانموذجية خلوية متوسطة (لا يوجد مظاهر كشم كاملة) و 4 لكن النمو الارتشاحي المخرب ضمن اللحمة غير موجود (لا يوجد صفات خباثة كاملة و بنفس الوقت ليس سليماً تماماً لذلك اسمو ورم حدي)

هذا التكاثر الظهاري عادة ينمو بشكل حليمي طفيف و يشار

إلى ذلك بالسرطانة الحليمية المجهرية و يعتقد أنه

مؤشر لسرطانة مصلية ذات درجة منخفضة (مرحلة ماقبل سرطانة غازية)

كميات أكبر من الكتل الورمية الحليمية أو الصلبة , لا انتظام في

كتلة الورم و تثبيت أو تشكل العقيدات في المحفظة هي دلائل

هامة على خباثة محتملة

هذه الميزات نموذجية للسرطانة المصلية ذات الدرجة العالية

و التي تبدي مجهرياً أنماط نمو أكثر تعقيداً و ارتشاحات

أو امحاء (تدمير و تخريب) صريح للحمة

المبطنة(يعني مامنقول سرطانة إلا اذا صار غزو للحمة المبيض).

الخلايا الورمية ذات الدرجة العالية من التسرطن تبدي لا نموذجية نووية واضحة كتعدد الأشكال و الأنماط الانقسامية الشاذة .

التكلسات متحدة المركز (أجسام بساموما) تميز الأورام المصلية ولكنها ليست نوعية للورم

الأورام المصلية المبيضية سواء عالية الدرجة أو منخفضة

لها ميل للانتشار إلى سطوح البريتوان و الثرب و عادة ما تترافق مع وجود الحبن

كما في الأورام الأخرى سعة الانتشار خارج المبيض تحدد درجة المرض

السلوك البيولوجي للأورام المصلية

- This epithelial proliferation often grows in a delicate, papillary pattern referred to as micropapillary carcinoma and is thought to be the precursor to low-grade serous carcinoma.
- Larger amounts of solid or papillary tumor mass, irregularity in the tumor mass, and fixation or nodularity of the capsule are important indicators of probable malignancy.
- These features are characteristic of high-grade serous carcinoma, which microscopically exhibits even more complex growth patterns and infiltration or frank effacement of the underlying stroma.
- The individual tumor cells in the high-grade carcinomas display marked nuclear atypia, including pleomorphism, and atypical mitotic figures.
- Concentric calcifications (psammoma bodies) characterize serous tumors, but are not specific for neoplasia.
- Ovarian serous tumors, both low- and high-grade, have a propensity to spread to the peritoneal surfaces and omentum and are commonly associated with the presence of ascites.
- As with other tumors, the extent of the spread outside the ovary determines the stage of the disease.

The biologic behavior of serous tumors

- depends on degree of differentiation, distribution, and characteristics of the disease in the peritoneum, if present.
- Borderline serous tumors may arise from or extend to the peritoneal surfaces as noninvasive implants, remaining localized and causing no symptoms, or slowly spread, producing intestinal obstruction or other complications after many years.

اعتماداً على درجة التمايز , التوزع و صفات المرض في البريتوان اذا وجد

-الأورام المصلية الحدية ربما تظهر من أو تمتد إلى السطوح البريتوانية كانزراعات غير غازية و تبقى موضعية و لا عرضية أو تنتشر ببطء مسببة انسداد أمعاء أو مشكلات أخرى بعد عدة سنين

السرطانات المصلية ذات الدرجة المنخفضة قد تظهر مثل الأورام المصلية الحدية و ربما تترافق مع ما يشار إليه بانزراعات غازية لأنها تبدي تدمير و نمو ارتشاحي مشابه للانتقالات السرطانية

على أية حال, السرطانات منخفضة الدرجة حتى عندما تنتشر خارج المبيض عادة ما تتطور ببطء و المرضى ربما يعيشون لفترة طويلة نسبياً قبل أن يموتوا بسبب المرض

على النقيض فإن السرطانات مرتفعة الدرجة عادة ما تعطي نقائل بشكل واسع عبر البطن إلى حين وقت كشفها , هذه الموجودات تترافق مع تدهور سريري سريع

ختاماً: التصنيف المرضي الدقيق للورم حتى لو انتشر إلى البريتوان يكون وثيق الصلة بالإنذار و باختيار العلاج

معدل الحياة لخمس سنوات للأورام الحدية التي ما زالت محصورة ضمن كتلة المبيض 100% و الأورام الخبيثة التي لا زالت محصورة ضمن كتلة المبيض هي 70% أما إذا وصلت إلى البريتوان فالحدية 90% و الخبيثة 25%

الأورام المخاطية

- low-grade serous carcinomas can arise in borderline serous tumors and may be associated with what are often referred to as invasive implants because they demonstrate destructive, infiltrative growth, similar to metastatic carcinoma.
- However, the low-grade carcinomas even when spread outside the ovary often progress slowly, and patients may survive for relatively long periods before dying of disease.
- In contrast, high-grade tumors are often widely metastatic throughout the abdomen at the time of presentation. These findings are associated with rapid clinical deterioration.

Consequently, careful pathologic classification of the tumor, even if it has extended to the peritoneum, is relevant to both prognosis and selection of therapy.

The 5-year survival rate for borderline and malignant tumors confined within the ovarian mass is, respectively, 100% and 70%, whereas the 5-year survival rate for the same tumors involving the peritoneum is about 90% and 25%, respectively.

Mucinous Tumors

- Mucinous tumors are less common than serous tumors, *accounting for about 30% of all ovarian neoplasms.*
- They occur principally in middle adult life and are rare before puberty and after menopause.
- *Eighty percent are benign or borderline, and about*

الأورام المخاطية أقل شيوعاً من الأورام المصلية

تشكل 30% من مجمل أورام المبيض

تحدث بشكل أساسي في منتصف حياة البالغة و هي نادرة قبل البلوغ أو بعد الياس

80% حميدة أو حدية و حوالي 15% خبيثة

السرطانة المخاطية المبيضية البدنية غير شائعة نسبياً

و تشكل 5% من مجمل سرطانات المبيض

الإمراضية الجزيئية (دراسة المرض من الناحية الجزيئية)

-مثل الأورام المصلية قليلاً ما نعرف حول الآلية الإمراضية لأورام المبيض المخاطية

-على أية حال , دراسات حديثة اقترحت أن الأورام المخاطية ربما تتضمن عوامل خطورة مختلفة تتضمن التدخين و الذي

لم يكن عامل خطورة للأورام المصلية المبيضية

-طفرات في kras تكون شائعة في الأورام الغدية الكيسية

المخاطية الحميدة (58%) و في الأورام الحدية

المخاطية 75-86% و في السرطانة المخاطية

المبيضية البدنية 85%

-لذلك طفرات kras ربما تحصل في مراحل باكرة من تطور

هذه الأورام

التغيرات الشكلية

عيانياً , تتميز الأورام المخاطية للمبيض عن الأورام

المصلية بعدة طرق :

1- ندرة مشاركة سطح المبيض فيه(لا يوجد تنبتات)
2- أقل احتمالاً ان تكون ثنائية الجانب : أقل من 5% فقط من الأورام الغدية الكيسية المخاطيية البدنية و السرطانات الغدية الكيسية المخاطية تكون ثنائية الجانب
3- الاورام المخاطية تميل لأن تنتج مكونات كيسية أكبر ,
   بعض الكتل وصل وزنها إلى 25 كغ !!!
4- تظهر عيانياً كأورام متعددة المساكن مملوءة بسائل نتن

15% are malignant.

- Primary ovarian mucinous carcinomas are relatively uncommon and account for fewer than 5% of all ovarian cancers.

Molecular Pathogenesis.

- Like serous tumors, little is known about the pathogenesis of mucinous ovarian tumors.
- However, recent studies have suggested that mucinous tumors may have different risk factors, including smoking, which is not a risk factor for serous ovarian tumors.
- Mutations in *KRAS* are common in benign mucinous cystadenomas (58%), mucinous borderline tumors (75% - 86%), and in primary ovarian mucinous carcinomas (85%).
- Thus, *KRAS* mutations may occur early in the development of these neoplasms

Morphology.

- In gross appearance, the mucinous tumors differ from the serous variety in several ways They are characterized by:

- Rarity of surface involvement
- less frequently bilateral: only 5% of primary mucinous cystadenomas and mucinous cystadenocarcinomas are bilateral.
- Mucinous tumors tend to produce larger cystic masses; some have been recorded with weights of more than 25 kg.
- They appear grossly as multiloculated tumors filled with sticky, gelatinous fluid rich in glycoproteins.

جيلاتيني غني بالبروتينات السكرية

الاورام المخاطية المبيضية تقسم إلى قسمين

اساسيين (تحديداً الأورام الحدّية):

الأول و المعروف بالمعوي و يمتلك بطانة ظهارية ذات خلايا

كأسية و خلايا بانيث و الخلايا الغدية الصماوية و يمتاز بإفراز

أنواع المخاط الذي يفرز بالجهاز الهضمي كالمخاط المعدي

المعوي أو المخاط البنكرياسي الصفراوي و يقوم بإفراز الهرمونات الهضمية كالليباز و التربسين و الاميلاز و السكراز

& الثاني يشار إليه كـ (باطن عنق الرحم) او (مولر) و يتميز ببنية

حليمية مشابهة للأورام المصلية لكن ببطانة من خلايا طولانية غير

مهدبة مع نوى قاعدية و مخاط داخل خلوي وافر

النمط الخبيث للأورام المخاطية يتظاهر بلانمونجية

خلوية , زيادة تطبق الخلايا و زيادة تركب الغدد و

الحليمات (مظهر بؤر صلبة و متبرعمة) و مناطق

من غزو اللحمة

-لأن كلا نوعي الأورام (الحدية و الخبيثة) تشكل غدد مركبة في

اللحمة فإن توثيق وجود غزو لحمة ذو حدود واضحة من الصعب

تأكيده أو الجزم به(على عكس الأورام المصلية التي كان غزو اللحمة مشخص للخباثة)

اختيار العينات الدقيق للفحص المجهري هو عملية أساسية.

حالة سريرية تعرف بالورم المخاطي الصفاقي الكاذب , تعرف من

خلال :

- حبن مخاطي واسع , تنبتات كيسية ظهارية على سطوح البريتوان
- التصاقات
- غالباً ورم مخاطي في المبيضين

- ovarian mucinous tumors (particularly those of a borderline nature) have been divided into two major types
- The first and most common type is referred to as *intestinal*, and is characterized by an epithelial lining with goblet cells, Paneth cells, endocrine cells, the secretion of gastrointestinal and pancreatobiliary type mucin and the production of intestinal enzymes such as lipase, trypsin, amylase, and sucrase.
- The second type of mucinous ovarian neoplasm, referred to as *endocervical* or *müllerian*, is characterized by a papillary architecture similar to that of serous tumor but with a lining of tall nonciliated cells with basally located nuclei and abundant intracellular mucin
- The *malignant* type of mucinous tumor is characterized by cell atypia, increased layering of cells, greater complexity of the glands and papillae (budding, bridging, appearance of solid foci), and <u>areas of stromal invasion.</u>
- Because both borderline and malignant mucinous cystadenomas form complex glands in the stroma, the documentation of clear-cut <u>stromal invasion</u>, which is easily ascertained in serous tumors, is more difficult.
- thorough sampling for microscopic examination is essential.
- A clinical condition referred to as *pseudomyxoma peritonei* is defined by:
- extensive mucinous ascites, cystic epithelial implants on the peritoneal surfaces,
- adhesions,
- frequently mucinous tumor involving the ovaries.

- Pseudomyxoma peritonei, if extensive, may result in

قد يسبب الورم المخاطي الصفاقي الكاذب اذا كان واسعاً جداً انسداد الأمعاء و الموت

بالتاريخ الطبي كان يعتقد أن عدد من حالات الورم المخاطي

الصفاقي الكاذب عند النساء كان سببها أورام مخاطية مبيضية بدئية

على العموم , أدلة حديثة تشير إلى وجود (في معظم الحالات) ورم

مخاطي خارج مبيضي بدئي (عادة في الزائدة الدودية) مع

انتشار مبيضي و بريتواني ثانوي (يعني منشأ الورم المخاطي الكاذب إما من المبيض أو الزائدة)

-لأن غالبية الأورام المخاطية المبيضية البدئية أحادية الجانب فإن الحالات ثنائية الجانب تفرض استبعاد أن يكون الورم ذو أصل غير مبيضي

الأورام الشبيهة ببطانة الرحم

تشكل 20% من مجمل سرطانات المبيض

-تفرق عن الأورام المبيضية المخاطية أو المصلية بوجود

غدد أنبوبية تشابه بشكل كبير بطانة الرحم الحميدة أو

الخبيثة

-تظهر بوجود انتباذ بطاني رحمي و غالباً مترافقة مع مناطق من أورام حدية.

-على الرغم من أن هذه الأورام غير شائعة كثيراً مقارنة بالمصلية

أو المخاطية فإننا نعلم الكثير عن التغيرات الجينية الخلوية المترافقة

مع تطورها إذ أظهرت دراسات حديثة على الفئران التراكب الجيني

الجزيئي لهذه الأورام مع سرطانات بطانة الرحم

15 – 30 % من سرطانات المبيض شبيهة ببطانة الرحم مترافقة

مع سرطانات بطانة الرحم إلا أن الإنذار الجيد النسبي لبعض

الحالات يرجح أن يكون الورمين قد ظهرا بشكل مستقل أكثر من أن

يكون السبب تنقل من أحدهما إلى الآخر (اي كل ورم منهما تشكل بشكل منفصل عن الآخر)

intestinal obstruction and death.

- Historically, it was thought that many cases of pseudomyxoma peritonei in women were due to primary ovarian mucinous neoplasms.
- However, recent evidence points to the presence, in most cases, of extraovarian (usually appendiceal) primary mucinous tumor with secondary ovarian and peritoneal spread.
- Because the majority of primary mucinous ovarian tumors are unilateral, bilateral presentation of mucinous tumors always requires exclusion of a non-ovarian origin.

Endometrioid Tumors

- Account for approximately 20% of all ovarian cancers.
- Endometrioid tumors are distinguished from serous and mucinous tumors by the presence of tubular glands bearing a close resemblance to benign or malignant endometrium.
- Endometrioid carcinomas may arise in the setting of endometriosis and are occasionally associated with areas of borderline tumor.
- Although these tumors are less common than either serous or mucinous tumors, more is known about the molecular genetic alterations associated with their development. Molecular genetic overlap with endometrioid carcinomas of the endometrium.
- 15% - 30% of ovarian endometrioid carcinomas are accompanied by carcinoma of the endometrium, and the relatively good prognosis in such cases suggests that the two may arise independently rather than by metastatic spread from one another.

الآلية المرضية

حوالي 15 – 20 % من حالات سرطانات شبيهة بطانة الرحم ترافقت مع انتباذات لبطانة الرحم , على الرغم من امكانية نشوءها مباشرة من ظهارة سطح المبيض

النساء اللواتي يظهر عندهن الورم مترافقاً مع انتباذات بطانية

رحمية عادة أصغر بعقد من اللواتي يظهر الورم عندهن

غير مترافق مع الانتباذات (يعني المترافق مع الانتباذ يشاهد بعمر أصغر)

40 % تشمل المبيضين و مثل هذه الحالات الثنائية

عادة (وليس دائماً) يمتد الورم إلى ما بعد السبيل التناسلي

+ الدراسات الجزيئية وجدت بشكل متكرر تغيرات في

الجين pten الكابح للورم و في

الجينان: kras، b-catenin الورميان

كما في سرطان باطن الرحم الموجود في البطانة الرحمية

فإن طفرات p53 هي شائعة في الأورام قليلة التمايز

و مما يلفت الانتباه أنه في سرطان المشابه لبطانة الرحم المترافق مع الانتباذات البطانية فإن طفرات متماثلة على الجين ptenوجدت

في كلا خلايا السرطان و الانتباذ مما يرجح أن طفرات pten ربما

يكون لها دور في التطور نحو الخباثة

عيانياً السرطان المشابه لباطن الرحم قد يظهر بشكل كيسي او

كتلة صلبة

المحتوى يميل لأن يكون نازفاً أكثر منه في الأورام المخاطية أو

المصلية و التشكلات الحليمية عادة غائبة أو غير واضحة (مافي تنبتات)

مجهرياً الورم مشابه بشكل كبير للمظهر المعتاد لسرطان بطانة الرحم الغدي لذلك كان هكذا اسمه

معظم الحالات متمايزة بشكل جيد مع أو بدون تشكلات حليمية , نصف

الأورام لها بؤر حؤول للخلايا المسطحة

الحياة لمدة 5 سنوات مع ورم مرحلة 1 نسبتها 75%

Pathogenesis

- *About 15% - 20% of cases with endometrioid carcinoma coexist with endometriosis*, although an origin directly from ovarian surface epithelium is also possible.
- The women with associated endometriosis are usually about a decade younger than women with endometrioid carcinoma that is not associated with endometriosis.
- Forty percent involve both ovaries, and such bilaterality usually, though not always, implies extension of the neoplasm beyond the genital tract.
- Molecular studies have found relatively frequent mutations in the *PTEN tumor suppressor gene and in the KRAS and β-catenin oncogenes.*
- Similar to endometrioid carcinomas of the endometrium, *p53* mutations are common in the poorly differentiated tumors.
- Interestingly, in endometrioid carcinomas associated with endometriosis, identical *PTEN* mutations have been detected in both the carcinoma and the endometriosis, suggesting that *PTEN* mutations may precede the development of malignancy.
- Grossly, endometrioid carcinoma may present as a cystic or solid mass.
- The content tends to be hemorrhagic rather than serous or mucinous. Visible papillary formations are usually absent or inconspicuous.
- Microscopically, the tumors resemble greatly the appearance of the ordinary type of endometrial adenocarcinoma hence their name.

ورم برنر

يصنف على أنه ورم ليفي غدي (سليم) ففيه المكونات الظهارية تتألف من أعشاش من خلايا ظهارية انتقالية مشابهة تلك المبطنة للمثانة

و بشكل أقل شيوعاً أعشاش تحوي كييسات مساحات غدية مبطنة بخلايا عمودية مفرزة للمخاط .

هذه الأورام يمكن أن يكون صلب أو كيسي و غالباً وحيد الجانب بنسبة 90% و يتراوح من أقل من 1 سم حتى 20 – 30 سم

++ اللحمة الليفية تشابه تلك الموجودة في المبيض الطبيعي و تعلّم بأعشاش الخلايا الظهارية ذات الحدود الواضحة المشابهة لظهارية السبيل البولي غالباً مع غدد مخاطية في مراكز تلك الأعشاش

++ معظم أورام برنر حميدة.. لكن أورام حذية (ورم برنر التكاثري) و وبعض الحالات الخبيثة تم تسجيلها

تقارير عدة أكدت أن حدوث الأورام المبيضية المكونة (كلياً او جزئياً) من ظهارة ورمية مشابهة لسرطانة الظهارة الانتقالية للمثانة لكن بدون تواجد بقية مكونات ورم برنر يعرف بسرطان الخلايا الانتقالية .

اكتشاف و الوقاية من الأورام الظهارية السطحية :

لأن سرطانات المبيض غالباً ما تبقى غير مشخصة حتى تصبح كبيرة أو إذا كانت ناشئة على سطح المبيض من مكان ما على السطح ينتشر بسهولة و يسر إلى الحوض , العديد من المرضى يتم فحصهم للمرة الأولى بعد أن تكون الأفات غير محصورة في المبيض(يعني بتكون عطت نقائل عند التشخيص)

هذا ربما يكون السبب الرئيسي لمعدلات الحياة النسبية (5 أو 10 سنوات) المنخفضة لتلك النسوة مقارنة مع معدلات الحياة في حالات

- Most are well differentiated, with or without papillary formations. Half of the tumors have foci of squamous metaplasia.
- The 5-year survival rate for patients with stage I tumors is approximately 75%.

Brenner Tumor

- Brenner tumors are classified as *adenofibromas in which the epithelial component consists of nests of transitional-type epithelial cells resembling those lining the urinary bladder.*
- Less frequently, the nests contain microcysts or glandular spaces lined by columnar, mucin-secreting cells.
- These neoplasms may be solid or cystic, are usually unilateral (90%), and vary in size from less than 1 cm to 20 -30 cm.
- The fibrous stroma, resembling that of the normal ovary, is marked by sharply demarcated nests of epithelial cells resembling the epithelium of the urinary tract, often with mucinous glands in their center.
- Most Brenner tumors are benign, but borderline (proliferative Brenner tumor) and malignant counterparts have been reported.
- Several reports have emphasized the occurrence of ovarian tumors that are composed in part or

سرطانات العنق أو البطانة

لتلك الأسباب فإن التشخيص الباكر و الوقاية هي من أولى الأولويات

++ العلامات الكيمياحيوية النوعية لمستضدات الورم او منتجات الورم

في بلاسما المرضى مطلوبة بقوة .

أحد تلك المنتجات أو المستضدات هو ca-125 وهو برتين سكري

عالي الوزن الجزيئي و يتواجد في المصل عند 80% من مرضى

السرطانات المصلية و المشابهة لبطانة الرحم

& على الرغم من ان هذه الواسمات عادة تستخدم لمراقبة تطور

المرض بعد التشخيص فإنه لم يتم إثباتها لتكون واسمات موثوقة لأن

ازدياد مستوى ca-125 ممكن أن يحدث في حالات تهيج البريتوان

الغير النوعية (مثل انتباذات بطانة الرحم في البريتوان , الالتهابات)

الوقاية من سرطانات المبيض تبقى هدف صعب المنال لكن ربط نفير

فالوب و المعالجة بموانع الحمل مرتبطة بانخفاض هام في الخطر

بشكل نسبي

الاستخدام المديد لموانع الحمل قلل الخطر إلى النصف عند النساء ذوات القصة العائلية لسرطانات المبيض

ربط البوق خفف الخطر إلى النصف و ربما يكون فعالاً في مجوعات من النساء ذوات طفرات في brca أو لديهن قصة عائلية لسرطانات المبيض

استراتيجيات المسح تعتمد على تحديد النساء ذوات معدل الخطورة

المرتفع (لديهن طفرات brca) و استخدام عملية استئصال البوق و

المبيض الوقائي هو أمر نموذجي و لكن الأثر طويل الأمد لهذه

الأساليب على معدلات الوفيات لسرطانات المبيض يجب أن تتم درساتها و تحديدها

أورام الخلايا المنتشة

تشكل 15 – 20 % من مجمل أورام المبيض

معظمها أورام عجائبية كيسية حميدة لكن الباقي (الموجود

entirely of neoplastic epithelium similar to transitional carcinoma of the bladder but without a coexisting Brenner component. Though often referred to as transitional cell carcinoma

- Because ovarian carcinomas often remain undiagnosed until they are large, or originate on the ovarian surface from where they readily spread to the pelvis, many patients are first seen with lesions that are no longer confined to the ovary.
- This is perhaps the primary reason for the relatively poor 5- and 10-year survival rates for these patients, compared with rates in cervical and endometrial carcinoma. For these reasons, both early diagnosis and prevention are top priorities.
- Specific biochemical markers for tumor antigens or tumor products in the plasma of these patients are being sought vigorously. One such marker, known as CA-125, is a high-molecular-weight glycoprotein present in the serum of more than 80% of patients with serous and endometrioid carcinomas.
- Although this marker is often used to monitor disease progression after diagnosis, it has not proven to be a reliable marker because elevations in CA-125 can occur with nonspecific irritation of the peritoneum (e.g., endometriosis, inflammation).
- Prevention of ovarian cancer remains an elusive goal, but both fallopian tubal ligation and oral contraceptive therapy are associated with significant reductions in relative risk.
- Long-term contraceptive use has reduced risk by half in women with a family history of ovarian cancer
- Tubal ligation reduces risk by more than half and may be effective in subsets of women with *BRCA* mutations and family history of ovarian cancer.
- Screening strategies based on identifying women at

في الطفولة

و بداية البلوغ) لها أثر أعلى للسلوك الخبيث و

تسبب مشاكل بالفحص النسيجي و بالمعالجة

إنها تحمل تشابه ملحوظ مع اورام الخلايا المنتشة في الخصية الذكرية و تظهر بظروف مشابهة

تقسم إلى ثلاث تصنيفات:

1- ناضجة حميدة

2- غير ناضجة خبيثة

3- أحادية الأديم(ذات تشكل نسيجي واحد.. يعني بتتشكل من نوع واحد من الوريقات)

<u>الأورام العجائبية (المسخية) الحميدة (الناضجة):</u>

معظم الأورام العجائبية الحميدة كيسية و تعرف باللغة السريرية باسم

الكيسات الجلدانية(نسميها هكذا عندما تكون مغلفة بالجلد)

تتواجد عند النساء الشابات خلال سنين النشاط التناسلي

قد تكشف بالصدفة لكن معظم الحالات ترتبط بأعراض سريرية

تتعلق بوجود كتلة

مورفولوجياً

الأورام المسخية الحميدة ثنائية الجانب في 10 – 15 % من الحالات

عادة , تكون كيسات وحيدة المسكن تحوي شعر و مواد دهنية متجبنة

بالقطع نرى جدار رقيق مبطن ببشرة مجعدة و غير شفافة بلون رمادي إلى أبيض , من هذه البشرة تنتأ جدلات من الشعر بشكل جلي

خلال الجدار من الشائع مشاهدة بنى سنية و مناطق من التكلس

بالدراسة المجهرية التقليدية نشاهد في 100% من هذه الأورام بنى مشتقة من الأديم الظاهر

risk (positive for *BRCA* mutations) and using prophylactic salpingo-oophorectomy are currently standard, but the long-term impact of these approaches on ovarian cancer death rates remains to be determined.

GERM CELL TUMORS

- Germ cell tumors constitute 15 -20% of all ovarian tumors.
- Most are benign cystic teratomas, but the remainder, which are found principally in children and young adults, have a higher incidence of malignant behavior and pose problems in histologic diagnosis and in therapy.
- They bear a remarkable similarity to germ cell tumors in the male testis and arise in a similar manner.
- Teratomas are divided into three categories:

☒ mature (benign)

☒ immature (malignant)

☒ monodermal or highly specialized.

Mature (Benign) Teratomas

- Most benign teratomas are cystic and are better known in clinical parlance as *dermoid cysts*.
- Cystic teratomas are usually found in young women during the active reproductive years.
- They may be discovered incidentally, but most cases are associated with clinically symptoms relating to the mass.

++ جدار الكيسة مؤلف من ظهارة مطبقة مسطحة مبطنة بغدد دهنية و جدلات شعرية و غيرها من بنى الملحقات الجلدية

في معظم الحالات قد نرى بنى من طبقات منتشة أخرى مثل الغضاريف , العظام , النسيج الدرقي و النسج العصبية

حوالي 1% من الكيسات الجلدانية تخضع لتحول خبيث للبنى الموجودة فيها مثل (سرطان درقي , ورم ميلانيني لكن الأشيع هو سرطان الخلايا الشائكة)(يعني فقط ب 1%من الحالات يمكن مشاهدة واحد من النسج الموجودة ضمن المسخوم خبيث).

في نماذج نادرة , الورم العجائبي الحميد يكون صلباً و مؤلفاً بالكامل من بنى متغايرة المنشأ ذات مظهر حميد و ناشئة من الطبقات المنتشة الثلاثة كلها (من كل الأديمات)

هذه الأورام من المحتمل أن يكون لها نفس المنشأ النسيجي للكيسات الجلدانية و لكن ينقصها التمايز الراجع لتكون بنى مشتقة من الأديم الظاهر

هذه الأورام قد يكون من الصعب أن تتمايز من الأورام المسخية غير الناضجة الخبيثة

منشأ الأورام المسخية ظل مسألة ساحرة لقرون .

النمط النووي لتقريبا كل الأورام المسخية المبيضية الحميدة هو 46XX و كنتيجة لتقنيات الشرائط الصبغية و توزع الاختلافات الرحلانية للأنزيمات في الخلايا الطبيعية و المسخية , أصبح من المرجح القول أن هذه الأورام تنشأ من البييضة بعد الانقسام المنصف الأول .

اشتقاقات اخرى أيضاً قد افترضت.

الأورام العجائبية أحادية الأدمة (الأديم) أو الأورام المسخية جيدة التمايز:

هي مجموعة من الأورام النادرة و المميزة أكثرها شيوعاً هي السلعة المبيضية و الورم السرطاوي

هي دائماً أحادية الجانب بالرغم من أن أورام مسخية على الجانب المقابل قد تكون موجودة.

Morphology

- Benign teratomas are bilateral in 10% - 15% of cases.
- Characteristically they are unilocular cysts containing hair and cheesy sebaceous material.
- On section, they reveal a thin wall lined by an opaque, gray-white, wrinkled epidermis. From this epidermis, hair shafts frequently protrude. Within the wall, it is common to find tooth structures and areas of calcification.
- In a classic microscopic study, ectodermal derivatives found in 100% of the tumors
- the cyst wall is composed of stratified squamous epithelium with underlying sebaceous glands, hair shafts, and other skin adnexal structures.
- In most cases structures from other germ layers can be identified, such as cartilage, bone, thyroid tissue, and neural tissues.
- About 1% of the dermoids undergo malignant transformation (e.g., thyroid carcinoma, melanoma, but most commonly, squamous cell carcinoma).
- In rare instances a benign teratoma is solid and composed entirely of benign-looking heterogeneous collections of tissues and organized structures derived from all three germ layers.
- These tumors presumably have the same histogenetic origin as dermoid cysts but lack preponderant differentiation into ectodermal derivatives.
- These neoplasms may be difficult to differentiate, on gross inspection, from the malignant, immature teratomas.

السلعة المبيضية مكونة بالكامل من نسيج درقي ناضج و من المهم

معرفة أن هذه الاورام الدرقية قد تكون وظيفية بشكل مفرط مما يسبب

فرط نشاط درق

الورم السرطاوي المبيضي و الذي من المحتمل أنه ينشأ من ظهارة

معوية في ورم مسخي قد يكون أيضاً فعالاً (تحديداً الأورام اكبر من 7

سم تنتج 5- هيدروكسي تريبتامين و تسبب المتلازمة السرطاوية)

الورم السرطاوي المبيضي الأولي ممكن أن يميز عن النقائل

السرطاوية المعوية و التي تكون دائماً ثنائية الجانب . فقط 2% من

الأورام السرطاوية تعطي نقائل .

<u>الأورام المسخية (العجائبية) غير الناضجة الخبيثة:(أشيع الشي هية الأورام المنصفية الخصيوية.. أما المبيض فقليل)</u>

<u>(ورم خبيث)</u>

هي نادرة و تختلف عن الأورام المسخية الحميدة بأن النسج المكونة

تشابه نسج المضغة و النسج الجنينية غير الناضجة

يوجد الورام بشكل أساسي في اليافعين قبيل البلوغ و الشابات

متوسط العمر هو 18 سنة

مورفولوجياً : هذه الاورام كبيرة و لها سطح خارجي ناعم

++ بالقطع لها بنية صلبة (أو شبه صلبة) يوجد مناطق من النخر و

النزف . قد نجد شعر , مواد دهنية , غضروف , عظم و تكلسات

بالفحص المجهري يوجد كميات متباينة من الظهارة العصبية غير الناضجة و الغضروف و العظم و العضلات و غيرها .

لديها خطر كبير لانتشارخارج مبيضي تال اعتماداً على درجة الورم (من 1 إلى 3) و يعتمد على نسبة الأنسجة الحاوية على الظهارة العصبية غير الناضجة (الظهارة العصبية الغير ناضجة هية اللي بتحدد الإنذار)

الأورام المسخية غير الناضجة تنمو بسرعة و عادة

ما تخترق المحفظة و تنتشر إما للمجاورات

أو لأماكن بعيدة

علاجها يشمل الجراحة و المعالجة الكيميائية

- The origin of teratomas has been a matter of fascination for centuries.
- The karyotype of almost all benign ovarian teratomas is 46, XX and from the results of chromosome banding techniques and the distribution of electrophoretic variants of enzymes in normal and teratoma cells, it has been suggested that the tumors arise from an ovum after the first meiotic division.
- Other derivations have also been proposed.

<u>Monodermal or Specialized Teratomas</u>

- The specialized teratomas are a remarkable, rare group of tumors, *the most common of which are struma ovarii and carcinoid.*
- They are always unilateral, although a contralateral teratoma may be present.
- Struma ovarii is composed entirely of mature thyroid tissue. Interestingly, these thyroidal neoplasms may hyperfunction, causing hyperthyroidism.
- The ovarian carcinoid, which presumably arises from intestinal epithelium in a teratoma, may also be functional, particularly large (>7 cm) tumors, producing 5-hydroxytryptamine and the carcinoid syndrome.
- Primary ovarian carcinoid can be distinguished from metastatic intestinal carcinoid, which is virtually always bilateral. Only about 2% of carcinoids metastasize.

<u>Immature Malignant Teratomas</u>

- These are rare tumors that differ from benign teratomas in that the component tissues resemble embryonal and immature fetal tissue.
- The tumor is found chiefly in prepubertal adolescents and young women, the mean age being 18 years.
- Morphology. The tumors are bulky and have a

متعددة الأدوية

أورام المرحلة الأولى لها إنذار جيد

الدرجات الأعلى في حال بقائها محصورة ضمن المبيض

تعالج بشكل

أساسي عن طريق المعالجة الكيميائية الوقائية

معظم النكس يتطور خلال أول سنتين و غياب المرض

خلال هذه الفترة يحمل فرصة ممتازة للتعافي.

النتشوم **p:** (الورم الإنتاشي)

النتشوم يمكن اعتباره النظير المبيضي

لمنيوم الخصية

يشكل 2% من مجمل سرطانات المبيض و أيضاً يشكل حوالي نصف

أورام الخلايا المنتشة الخبيثة (هو أشيع ورم خلايا منتشة خبيث)

ممكن أن تحدث بالطفولة و لكن 75% منها تحدث في العقد الثاني أو الثالث ,
بعضها تحدث عند مرضى خلل تكون الأقناد المتضمنة الخنوثة الكاذبة

معظم هذه الاورام ليس لها وظيفة غدية صماوية (غير مفرزة)

كل النتشومات خبيثة لكن درجة اللانموذجية النسيجية تتباين , ثلثها

فقط تكون عدوانية (مظاهر الكشم)

لهذا , الورم أحادي الجانب و الذي لم يخترق المحفظة و لم ينتشر يحمل انذار جيد
(96% نسبة شفاء) بعد عملية استئصال بوق و مبيض

بسيطة

هذه الأورام تستجيب للعلاج الكيميائي و حتى تلك التي امتدت خارج

المبيض يمكن أن تشفى (نسبة شفاء إجمالية تجاوزت 80%)

smooth external surface.

- On section they have a solid (or predominantly solid) structure. There are areas of necrosis and hemorrhage. Hair, sebaceous material, cartilage, bone, and calcification may be present.
- On microscopic examination there are varying amounts of immature neuroepithelium, cartilage, bone, muscle, and others.
- An important risk for subsequent extra-ovarian spread is the histologic grade of tumor (I through III), which is based on the proportion of tissue containing immature neuroepithelium.
- Immature teratomas grow rapidly, frequently penetrate the capsule, and spread either locally or distantly.
- The treatment of immature teratoma consists of surgery plus multidrug chemotherapy.
- Stage I tumors, however, particularly those with low-grade (grade 1) histology, have an excellent prognosis.
- Higher grade tumors confined to the ovary are generally treated with prophylactic chemotherapy.
- Most recurrences develop in the first 2 years, and absence of disease beyond this period carries an excellent chance of cure.

مورفولوجياً

عادة أحادية الجانب (80-90%) معظمها أورام صلبة تتغاير بالحجم

من عقيدات بالكاد ترى إلى كتل تملئ كامل البطن .

بشكل مشابه للمنيوم , تتألف من خلايا حويصلية كبيرة ذات سيتوبلازما

رائقة و حدود خلوية واضحة و أنوية منتظمة مركزية التوضع

الخلايا النتشومية تتبعثر على شكل صفائح أو حبال مفصولة بلحمة

ليفية ضئيلة مرتشحة بخلايا لمفاوية ناضجة و مناطق من أورام

حبيبية .

ورم جيب الأديم الباطن (الكيس المحي)

هذا الورم نادر لكنه ثاني أشيع ورم خبيث ذو أصل من الخلايا المنتشة

اعتقد أنه مشتق من تمايز الخلايا المنتشة الخبيثة عبر سلالة الكيس المحي خارج المضغي (ينشأ من الخلايا التي لاتشكل الجنين)

بشكل مشابه للكيس المحي الطبيعي الورم غني بألفا فيتو بروتين

الميزة النسيجية المميزة هي بنية تشبه الكبيبة مكونة من وعاء دموي

مركزي محاط بخلايا منتشة ضمن فراغ مبطن بخلايا منتشة (أجسام شيلر-دوفال)

قطيرات الهيالين داخل و خارج خلوي المميزة تكون موجودة في كل

الأورام و بعضها تصطبغ لوجود الفا فيتو بروتين بالتقنيات المناعية

معظم المرضى اطفال أو شابات يشتكون من ألم بطني و كتلة حوضية

تتطور بسرعة

هذه الأورام عادة ما تظهر في مبيض واحد لكنها تنمو بسرعة و بشكل عدائي

بشكل منتظم تكون قاتلة خلال سنتين من التشخيص لكن بمشاركة المعالجة الكيميائية تحسنت هذه النتيجة

Dysgerminoma

- The dysgerminoma is best considered as the *ovarian counterpart of the* seminoma of the testis.
- Dysgerminomas account for about 2% of all ovarian cancers yet form about half of malignant germ cell tumors.
- They may occur in childhood, but 75% occur in the second and third decades. Some occur in patients with gonadal dysgenesis, including pseudohermaphroditism.
- Most of these tumors have no endocrine function.
- All dysgerminomas are malignant, but the degree of histologic atypia is variable, and only about one third are aggressive.
- Thus, a unilateral tumor that has not broken through the capsule and has not spread has an excellent prognosis (up to 96% cure rate) after simple salpingo-oophorectomy.
- *These neoplasms are responsive to chemotherapy,* and even those that have extended beyond the ovary can often be cured. Overall survival exceeds 80%.

الظهاروم المشيماني

أصله شائع أن يكون من المشيمة , الظهاروم مثل أورام جيب الأديم الباطن (الكيس المحي) مثال عن تمايز الخلايا المنتشة الخبيثة خارج المضغة

واقعياً , تأكيد المنشأ أنه من الخلايا المنتشة يمكن أن يتم فقط عند الإناث قبل البلوغ لأنه بعد هذا العمر احتمال أن يكون الأصل من حمل هاجر مبيضي لا يمكن استبعاده

معظم الأورام الظهارية المشيمانية المبيضية موجودة بالترافق مع أورام الخلية المنتشة الأخرى و وجودها لوحدها نادر جداً .

تكون مطابقة نسيجياً لأشيع الآفات المشيمية

الآفات المبيضية البدنية تكون أورام عدوانية و تعطي نقائل بشكل واسع عبر مجرى الدم إلى الرئة , الكبد و العظام و الأحشاء الأخرى إلى أن يحين وقت التشخيص

ككل الظهارومات المشيمانية تعطي مستويات مرتفعة من موجهات الأقناد المشيمية و التي أحياناً تكون مساعدة في وضع التشخيص و اكتشاف النكس

على عكس الظهارومات المشيمانية التي تظهر في نسيج المشيمة فإن الظهارومات التي تنشأ في المبيض عادة لا تستجيب للمعالجة الكيميائية(بعكس الchoriocarcinomaتبع الرحم) و تودي بصاحبتها إلى الموت

Morphology

- Usually unilateral (80-90%), most are solid tumors ranging in size from barely visible nodules to masses fill the entire abdomen.
- Similar to the seminoma, it is composed of large vesicular cells having a clear cytoplasm, well defined cell boundaries, and centrally placed regular nuclei.

أورام الخلايا المنتشة الأخرى

تتضمن :

1- السرطان المضغي: ورم عالي الخباثة لعناصر مضغية

- the dysgerminoma cells are dispersed in sheets or cords separated by scant fibrous stroma infiltrated with mature lymphocytes and occasional granulomas.

Endodermal Sinus (Yolk Sac) Tumor

- This tumor is rare but is the second most common malignant tumor of germ cell origin.
- It is thought to be derived from differentiation of malignant germ cells along the extra-embryonic yolk sac lineage.
- Similar to the normal yolk sac, the tumor is *rich in α-fetoprotein.*
- The characteristic histologic feature is a glomerulus-like structure composed of a central blood vessel enveloped by germ cells within a space lined by germ cells (Schiller-Duval body).
- Conspicuous intracellular and extracellular hyaline droplets are present in all tumors, and some of these stain for α-fetoprotein by immunoperoxidase techniques.
- Most patients are children or young women presenting with abdominal pain and a rapidly developing pelvic mass.
- The tumors usually appear to involve a single ovary but grow rapidly and aggressively.
- These tumors were once almost uniformly fatal within 2 years of diagnosis, but combination chemotherapy has measurably improved the outcome

بدائية , نسيجياً مشابهة للأورام التي تظهر في الخصية

2- الورم المضغي المتعدد: ورم خبيث يحوي ما يدعى بالأجسام المضغية

3- أورام الخلية المنتشة المختلطة: تحوي اندماجات متنوعة من النتشوم و المسخوم و ورم الجيبي المحي و الظهاروم المشيمائي

أورام لحمة الحبال الجنسية

هذه الأورام المبيضية تشتق من لحمة المبيض و التي بدورها مشتقة

من الحبال الجنسية للأقناد الجنينية

لأن لحمة الأقناد غير المتمايزة وبالنهاية تعطي بنى من خلايا متمايزة عند

الذكر (سرتولي و ليدغ) و الأنثى (الجريبية و الصندوقية) فإن هذه

الأورام المتواجدة في المبيض تشابه كل هذه الأنماط الخلوية

أكثر من ذلك , لأن بعض هذه الخلايا تفرز الاسترجين (الجريبية و

الصندوقية) أو الأندروجين (ليدغ) فإن أورامهما يمكن أن تكون

أنثوية (أورام خلايا جريبية و صندوقية) أو ذكرية (أورام خلايا ليدغ) (يعني ممكن نشاهد أورام ليدغ عند الإناث)

أورام الخلايا الحبيبية(أشيع واحد)

أورام مبيضية مكونة من نسب مختلفة من تمايز خلايا حبيبية و قرابية

تشكل حوالي 5% من إجمالي أورام المبيض

بالرغم من أنها يمكن أن تكتشف بأي عمر تقريباً ثلثاها تحدث عند

النساء بعد اليأس

تكون عادة أحادية الجانب و تتباين من بؤر مجهرية إلى كتل كيسية و صلبة كبيرة و ممحفظة

هذه الأورام تكون فعالة هرمونياً و لها لون أصفر بسطوح القطع بسبب الشحم داخل الخلوي

خلايا الحبيبية في هذه الأورام granulosaتأخذ عدة أنماط نسيجية :

صغيرة مكعبة إلى مضلعة ربما تشكل حبال متفاغرة او صفائح أو حبال مجدولة

في الحالات العرضية , نرى بنى صغيرة مميزة تشبه الغدد مملوءة بمادة محبة للحمض تشبه الجريبات غير الناضجة (أجسام كول-اكسنر)(وهذه الأجسام مميزة للورم.. هامة)

المكون القرابي يتألف من عناقيد أو صفائح من خلايا مكعبة إلى مضلعة

أورام الخلايا الحبيبية لها أهمية سريرية لسببين:

1- إحتمالية إنتاج كمية كبيرة من الإستروجين

2- الاحتمالية الصغيرة لكن الموجودة للخباثة في أشكال الخلايا الحبيبية(لذلك هذه الأورام ذات خبث مطفأ)

وظيفياً , الورم النشط عند الفتيات الصغيرات (ورم الخلايا الركمية الطفلي) ربما ينتج عنه تطور جنسي مبكر عند الفتيات قبل البلوغ

عند النساء البالغات ربما ترتبط مع فرط تنسج بطاني أو الداء الليفي الكيسي للثدي أو سرطانات البطانة

حوالي 10 – 15 % من النساء المصابات بأورام مفرزة للستيرونيد بالنهاية بتطور لديهن سرطان بطانة رحم

أحياناً أورام الخلايا الركمية تنتج الأندروجين فتعطي صفات ذكرية للمريضة

جميعها لها قابلية التحول للخباثة و من الصعب توقع سلوكها الحيوي من خلال علم الأنسجة

تقديرات الخباثة (النكس , الانتشار) تتنوع من 5 -25 %

عموماً الأورام الخبيثة تتابع الخطة بطيئة الشفاء و التي من خلالها يمكن معالجة التكوسات الموضعية بالجراحة

Choriocarcinoma

- More commonly of placental origin, the choriocarcinoma, like the endodermal sinus tumor, is an example of extra-embryonic differentiation of malignant germ cells.
- It is generally held that a germ cell origin can be confirmed only in the prepubertal girl, because after this age an origin from an ovarian ectopic pregnancy cannot be excluded.
- *Most ovarian choriocarcinomas exist* in combination with other germ cell tumors, and pure choriocarcinomas are extremely rare.
- They are histologically identical to the more common placental lesions,
- The ovarian primaries are *aggressive tumors* that generally have metastasized widely through the bloodstream to the lungs, liver, bone, and other viscera by the time of diagnosis.
- Like all choriocarcinomas they elaborate *high levels of chorionic gonadotropins*, which is sometimes helpful in establishing the diagnosis or detecting recurrences.
- In contrast to choriocarcinomas arising in placental tissue, those arising in the ovary are generally unresponsive to chemotherapy and are often fatal.

Other Germ Cell Tumors

- These include:

☒ Embryonal carcinoma, another highly malignant tumor of primitive embryonal elements,

histologically similar to tumors arising in the testes.

- Polyembryoma, a malignant tumor containing so-called embryoid bodies.
- Mixed germ cell tumors containing various combinations of dysgerminoma, teratoma, endodermal sinus tumor, and choriocarcinoma

النكس خلال الحوض و البطن ربما يظهر بعد 10-20 سنة من ازالة الورم الأصلي

معدل الحياة لعشر سنوات هو 85%

الأورام المكونة بشكل راجح من خلايا قرابية تقريبا لا تتحول للخباثة

المستوى المصلي و النسيجي المرتفع من الانهبين (أحد نواتج خلايا الحبيبية) مرتبط مع أورام الخلايا الحبيبية

هذا الواسم الحيوي ربما يكون مفيدا لتحديد أورام الخلية الحبيبية و أورام لحمة الحبال الجنسية الأخرى و لمراقبة المرضى الذي يعالجون من هذه الأورام

SEX CORD STROMAL TUMORS

- These ovarian neoplasms are derived from the ovarian stroma, which in turn is derived from the sex cords of the embryonic gonad.
- Because the undifferentiated gonadal mesenchyme eventually produces structures of specific cell type in both male (Sertoli and Leydig) and female (granulosa and theca) gonads, tumors resembling all of these cell types can be identified in the ovary.
- Moreover, because some of these cells normally secrete estrogens (granulosa and theca cells) or androgens (Leydig cells), their corresponding tumors may be either feminizing (granulosa theca cell tumors) or masculinizing (Leydig cell tumors).

الورم الليفي و الورم القرابي و الورم الليفي القرابي

أورام تظهر في لحمة المبيض و مكونة من إما خلايا أورومات الليف (ورم ليفي) أو خلايا مغزلية منتفخة مع قطيرات شحمية (ورم صندوقي) و هي شائعة نسبياً تشكل 4% من مجمل أورام المبيض(يعتبر ورم مختلط)

عدة أورام تتضمن خليطاً من هذه الخلايا و تدعى ورم ليفي قرابي

الورم القرابيي الصافي (يعني بس خلايا theca) نادراً ما يكون موجوداً لكن الأورام التي فيها تكون هذه الخلايا بنسبة كبيرة ممكن أن تكون فعالة هرمونيا

Granulosa Cell Tumors

- Ovarian neoplasms composed of varying proportions of granulosa and theca cell differentiation.
- Account for about 5% of all ovarian tumors.

الورم الليفي للمبيض وحيد الجانب في 90% من الحالات و عادة صلب , كروي و مفصص قليلاً و ممحفظ و قاسي و فيه كتل بيضاء رمادية و مغطى بالطبقة المصلية السليمة اللامعة للمبيض

بالفحص النسيجي تتألف من أورومات ليف جيدة التمايز و نسيج ضام كولاجيني قليل

قد نلاحظ مناطق بؤرية من تمايز الخلايا القرابية.

معظم هذه الأورام هي أورام ليفية صافية و خاملة هرمونياً

- Although they may be discovered at any age, approximately two thirds occur in postmenopausal women.
- Granulosa cell tumors are usually unilateral and vary from microscopic foci to large, solid, and cystic encapsulated masses.
- Tumors that are hormonally active have a yellow coloration to their cut surfaces, due to intracellular lipids.
- The granulosa cell component of these tumors takes one of many histologic patterns. The small, cuboidal to polygonal cells may grow in anastomosing cords, sheets, or strands.
- In occasional cases small, distinctive, gland-like structures filled with an acidophilic material recall immature follicles (Call-Exner bodies).
- The thecoma component consists of clusters or sheets of cuboidal to polygonal cells.
- Granulosa cell tumors have clinical importance for two reasons:
  - *their potential to elaborate large amounts of estrogen.*
  - *the small but distinct hazard of malignancy* in the granulosa cell forms.
- Functionally active tumors in young girls (juvenile granulosa cell tumors) may produce precocious sexual development in prepubertal girls.
- In adult women they may be associated with endometrial hyperplasia, cystic disease of the breast, and endometrial carcinoma.
- About 10-15% of women with steroid-producing tumors eventually develop an endometrial carcinoma.
- Occasionally, granulosa cell tumors produce androgens, masculinizing the patient.

هذه الأورام عادة يقفز إلى الذهن أنها كتلة حوضية , احياناً تصاحب بألم و باثنين من الترافقات المثيرة للفضول

أولها هو الحبن الموجود في 40% من الحالات و التي فيها يكون الورم قطره أكبر من 6 سم

و أقل شيوعاً قد نرى استسقاء صدر عادة فقط في الجانب الأيمن (نشاهد حبن واستسقاء)

++ هذه الترافقات من الموجودات (الورم المبيضي و استسقاء الصدر و الحبن) تعرف بمتلازمة ميغز (أصلها مجهول)

الأغلبية الساحقة من الأورام الليفية و الأورام القرابية و الأورام الليفية القرابية حميدة

نادراً يكون الورم الليفي ذو انقسام الخيطي النشط اي ذو نسبة حجم نواة إلى سيتوبلازما مرتفع (أي أن النواة كبيرة (الانقسامات نشطة)) و لأنها قد تتابع إلى مرحلة خبيثة يسمى الورم عندها بالساركوما الليفية

أورام خلايا سرتولي و ليدغ (الورم الذكوري)

هذه الأورام تمثل (إلى مدى معين) خلايا الخصية في مراحلها المتعددة من التطور

من الشائع أن تعطي هذه الأورام صفات الذكورة أو على الأقل تقلل من صفات الأنوثة و مع ذلك فإن القليل منها يكون لها أثر أستروجيني(هية بشكل اساسي تفرز التستوسترون)

تحدث عند النساء بمختلف الأعمار

آلية التخلق لخلايا اللحمة المخصصة للذكور (أي تخلق هذه الخلايا (سرتولي و ليدغ) عند الإناث) لا تزال لغزاً

هذه الأورام وحيدة الجانب و يمكن أن تشابه أورام الحبيبية المبيضية و القرابية

بالفحص النسيجي الأورام جيدة التمايز تبدي أنابيب مكونة من خلايا سرتولي أو خلايا ليدغ منتشرة ضمن اللحمة

الأورام سيئة التمايز نمطها ساركومي و تبدي حبال خلوية ظهارية غير منتظمة

- All granulosa cell tumors are potentially malignant. It is difficult to predict their biologic behavior from histology.
- The estimates of malignancy (recurrence, extension) range from 5 - 25%
- In general, malignant tumors pursue an indolent course in which local recurrences may be amenable to surgical therapy.
- Recurrences within the pelvis and abdomen may appear 10 - 20 years after removal of the original tumor.
- The 10-year survival rate is approximately 85%.
- Tumors composed predominantly of theca cells are almost never malignant.
- Elevated tissue and serum levels of *inhibin*, a product of granulosa cells, are associated with granulosa cell tumors. This biomarker may be useful for identifying granulosa and other sex cord stromal tumors, and for monitoring patients being treated for these neoplasms

Fibromas, Thecomas, and Fibrothecomas

- Tumors arising in the ovarian stroma that are composed of either fibroblasts (fibromas) or plump spindle cells with lipid droplets (thecomas) are relatively common and account for about 4% of all ovarian tumors.
- Many tumors contain a mixture of these cells and are termed fibromathecomas.
- Pure thecomas are rare, but tumors in which these

(تموضعات الحبال ليس لها انتظام فلا تشكل بنى أنبوبية) و خلايا ليدغ قد تكون غائبة

نسبة النكس أو النقائل في أورام خلايا سرتولي-ليدغ هو أقل من 5%(هذا الورم هو ورم سليم)

هذه الأورام ربما تمنع التطور الجنسي الأنثوي عند الطفلات و ربما

تسبب نقص صفات الأنوثة للنساء فتتظاهر بضمور الأثداء و انقطاع

الطمث و العقم و فقدان الشعر

المتلازمة ربما تتطور إلى تراجل بارز (شعرانية) مترافقة مع التوزع

الذكوري للشعر , ضخامة البظر و التغيرات الصوتية

النقائل الورمية

أشيع النقائل الورمية للمبيض مشتقة من أورام ذات أصل (قناة مولر الجنينية) : الرحم , نفير فالوب , المبيض المقابل أو البريتوان الحوضي

أشيع النقائل الورمية عدا أورام ذات أصل مولر هي سرطانة الثدي و سرطانة السبيل المعدي المعوي بما يشمل الكولون , المعدة , الطرق الصفراوية و البنكرياس

و من ضمن هذه المجموعة من النقائل أيضاً الحالات النادرة من ورم مخاطي صفاقي كاذب مشتق من أورام الزائدة (تحدثنا عنه من قبل)

مثال كلاسيكي للنقائل الورمية من السبيل المعدي المعوي للمبيض هو ما يعرف بورم كروكينبيرغ يتميز بنقائل ثنائية الجانب مكونة من خلايا سرطانية ذات شكل خاتمي منتجة للمخاط ذات أصل معدي.

cells predominate may be hormonally active.

- Fibromas of the ovary are unilateral in about 90% of cases and are usually solid, spherical or slightly lobulated, encapsulated, hard, gray-white masses covered by glistening, intact ovarian serosa.
- On histologic examination, they are composed of well-differentiated fibroblasts and a scant interspersed collagenous connective tissue. Focal areas of thecal differentiation may be identified.
- Most of these tumors are pure fibromas and are hormonally inactive.
- These tumors usually come to attention as a pelvic mass, sometimes accompanied by pain and through two other curious associations.
- The first is ascites, which is found in about 40% of cases in which the tumors measure more than 6 cm in diameter.
- Uncommonly there is also a hydrothorax, usually only of the right side.
- *This combination of findings (i.e., ovarian tumor, hydrothorax, and ascites) is designated Meigs syndrome*. Its genesis is unknown.
- The vast majority of fibromas, fibrothecomas, and thecomas are benign.
- Rarely, cellular fibromas with mitotic activity and increased nuclear-to-cytoplasmic ratio are identified; because they may pursue a malignant course, they are termed *fibrosarcomas*

Sertoli Leydig Cell Tumors (Androblastomas)

- These tumors recapitulate, to a certain extent, the

cells of the testis at various stages of development.

- They commonly produce ***masculinization or at least defeminization, but a few have estrogenic effects.***
- They occur in women of all ages.
- The embryogenesis of such male-directed stromal cells remains a puzzle.
- These tumors are *unilateral* and may resemble granulosa theca cell neoplasms.
- On histologic examination the well-differentiated tumors show tubules composed of Sertoli cells or Leydig cells interspersed with stroma.
- The poorly differentiated tumors have a sarcomatous pattern with a disorderly disposition of epithelial cell cords. Leydig cells may be absent.
- The incidence of recurrence or metastasis by Sertoli Leydig cell tumors is less than 5%.
- These neoplasms may block normal female sexual development in children and may cause defeminization of women, manifested by atrophy of the breasts, amenorrhea, sterility, and loss of hair.
- The syndrome may progress to striking virilization (hirsutism) associated with male distribution of hair, hypertrophy of the clitoris, and voice changes

Metastatic Tumors

- The most common metastatic tumors of the ovary are derived from tumors of müllerian origin: the uterus, fallopian tube, contralateral ovary, or pelvic peritoneum.

- The most common extra-müllerian tumors metastatic to the ovary are carcinomas of the breast and gastrointestinal tract, including colon, stomach, biliary tract, and pancreas.
- Also included in this group are the rare cases of pseudomyxoma peritonei, derived from appendiceal tumors.

- A classic example of metastatic gastrointestinal neoplasia to the ovaries is termed *Krukenberg tumor*, characterized by bilateral metastases composed of mucin-producing, signet-ring cancer cells, most often of gastric origin.

Normal anatomy :

- The breast consists of **15–20 segments (lobes).** Each segment is drained by a collecting duct.
- The segments are **ill-defined** and cannot be identified by gross examination.
- Collecting ducts connect the nipple with **lactiferous sinus.**
- **Segmental** (lactiferous) and **subsegmental** ducts connect **lactiferous sinus** with terminal duct-lobular units **(TDLUs).**
- **Lobules** are composed of terminal ducts and acini and their **specialized supporting stroma.**
- The terminal ducts are either **extralobular** or **intralobular** depending on their location relative to the specialized lobular stroma.

لمحة تشريحية :

✓ يتكون الثدي من ١٥ إلى ٢٠ فص (قطعة) و كل فص(قطعة)يتم تصريف محتوياته بواسطة قناة جامعة .

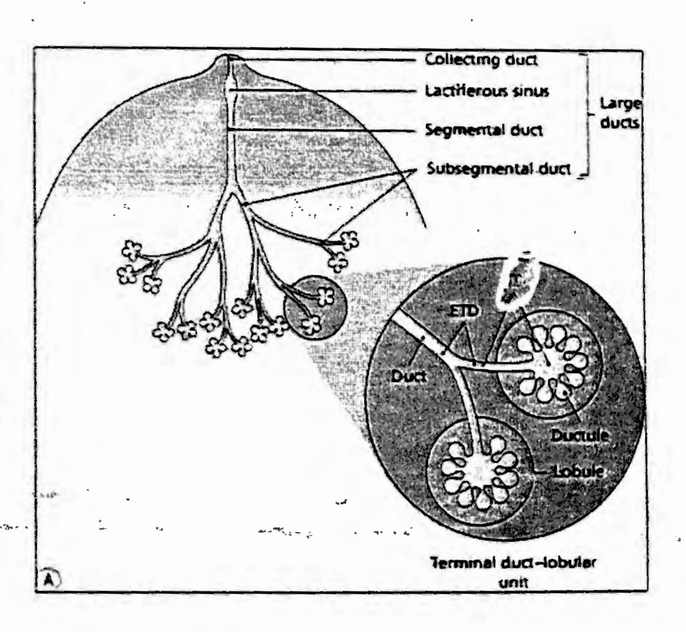
✓ هذه القطع هي غير محددة بدقة و ليس بالإمكان تمييزها بالفحص العياني .

✓ القنوات الجامعة تربط الحلمة مع الجيوب الناقلة للبن .

✓ القنوات الناقلة للبن الفصية و تحت الفصية(الفصيصية) تربط الجيب المفرز للبن مع الوحدات القنوية الفصية الانتهائية .

✓ تتكون الفصيصات من القنوات الانتهائية و العنبات و اللحمة الداعمة المتخصصة بهما .

✓ القنوات الانتهائية هي إما داخل قنوية أو خارج قنوية و ذلك بالاعتماد على موقعها ضمن اللحمة المتخصصة الداعمة .



TDLU | وحدة فصية قنوية انتهائية

ETD قناة انتهائية خارج فصية

ITD قناة انتهائية داخل فصية

- The TDLU is recognized because of its distinctly lobular architecture; the presence of a mantle of specialized, myxoid-appearing hormone-responsive connective tissue; and the absence of elastic fibers.
- Except for a small portion of the collecting ducts at the nipple where squamous epithelium lines the duct, The entire ductal–lobular epithelial system of the breast is covered by a specialized two-cell-type epithelial lining:
  - the *inner epithelium* with secretory and absorptive functions (often simply called epithelium). Only the lobular luminal cells are capable of producing milk
  - the outer *myoepithelial cells*.
- These two cell types have distinctive ultrastructural and immunohistochemical features that differ considerably from each other.
- The entire glandular epithelial system rests on a continuous basement membrane.

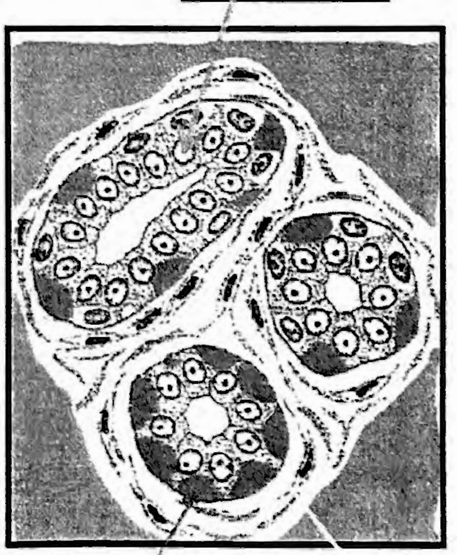
✓ الوحدة القنوية الفصية الانتهائية يتم تمييزها بواسطة بنيتها التشريحية الفصيصية .. حيث , توجد كمية كبيرة من لنسيج الضام المستجيب للهرمون و غياب الألياف المرنة.

✓ و باستثناء كمية قليلة من القنوات الجامعة في الحلمة حيث الظهارية الشائكة تبطن القناة , كامل الجهاز الظهاري القنوي الفصي في الثدي مبطن بنوعين من الخلايا الظهارية المتخصصة (ظهارية متخصصة ذات نوعين من الخلايا) :

- الأولى : الظهارية المبطنة الداخلية المتمتعة بوظائف إفرازية و امتصاصية (غالبا يطلق عليها اسم الظهارية فقط) . فقط الخلايا الفصية اللمعية هي القادرة على إفراز الحليب .
- الثانية : الظهارية المبطنة الخارجية العضلية (المبطنة العضلية).

✓ هذا النمطان من الخلايا يتمتعان بمميزات تشريحية و مميزات كيمائية نسيجية مناعية تختلف فيما بينها اختلافا كبيرا .

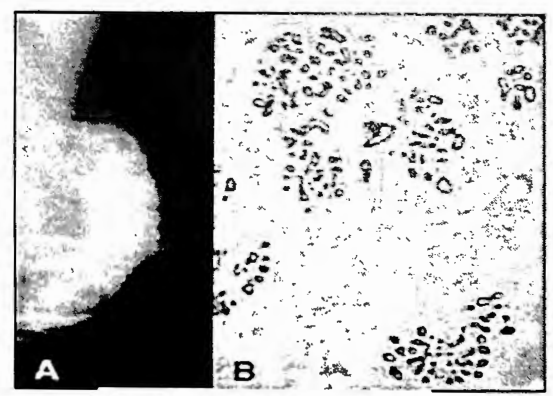
✓ كامل الجهاز الغدي الظهاري يستند إلى غشاء قاعدي مستمر .



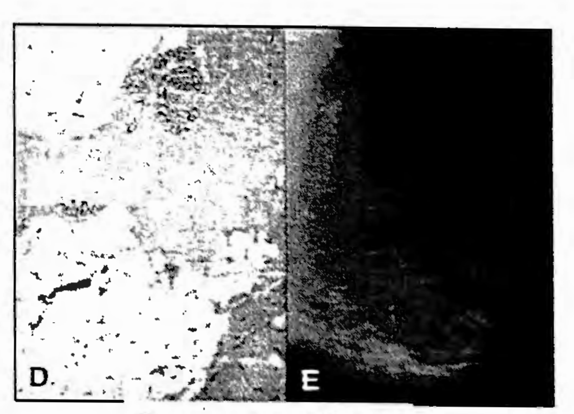
- **Breast tissue responds markedly to hormonal and other influences throughout life, and, as a result, it may display a wide range of 'normal' appearances**
  - The immature and largely resting breast before puberty; , the large duct system ends in terminal ducts with minimal lobule formation.
  - The developed breast of reproductive life, which exhibits changes depending on the time of the menstrual cycle;
  - The actively secreting breast of lactation.
  - The involuted postmenopausal breast.

نسيج الثدي يستجيب بشكل كبير للعديد من التأثيرات سواء منها الهرمونية أو غيرها خلال الحياة و نتيجة لذلك قد تتظاهر بطيف واسع من المظاهر " الطبيعية " :.

- الثدي غير الناضج و الخامل بشكل كبير قبل البلوغ , حيث , الجهاز القنوي الضخم ينتهي في القنيات الانتهائية بتشكلات فصيصية صغيرة للغاية .
- الثدي المتطور في الحياة التناسلية ,الذي يبدي تغيرات تبعا للدورة الطمثية .
- الثدي المنشط المفرز للبن .
- الثدي الملفوف * (الضامر) في فترة سن الضهي.
- ملاحظة: كل آفات الثدي الخبيثة تنشأ من منطقة ال lobulesوهذه الفصيصات تتطور بشكل كبير جدا في فترة الحمل



Breast of Reproductive Life



Postmenopausal Breast

الثدي في سن النشاط التناسلي . :

أ- يكون شكل التصوير الظليل لدى النساء في أعمار صغيرة عال الكثافة ظليليلا و أبيض المظهر في الصورة مما يجعل الأفات المشكلة للكتلة أو التكلسات (و التي هي أيضا كثيفة ظليليلا) صعبة الكشف في الصور الظليلة للثدي .

ب- كثافة الثدي لدى النساء في أعمار صغيرة ناجم عن غلبة اللحمة الليفية بين الفصيصية و ندرة النسيج الشحمي .

الثدي في سن ما بعد الضهي :

ت- مع التقدم في العمر يقل عدد الفصوص و حجمها و اللحمة الليفية بين الفصوص تستبدل بنسيج شحمي .

ث- الصور الظليلة للثدي تصبح قليلة الكثافة شعاعيا كنتيجة لزيادة النسيج الشحمي , الأمر الذي يسهل الكشف الشعاعي عن الآفات الكثيفة شعاعيا المشاغلة للحجم و التكلسات.

ج- إن تفرع القنوات النهائية خلال الحمل ينتج فصوصا أكثر تفرعا و حجما .

ح- الخلايا اللمعية ضمن الفصوص تخضع لتغيرات ارضاعية بشكل سابق لإنتاج الحليب .

خ- التغيرات المدرة للبن في الفص الثديي حيث يظهر بشكل واضح التفجي السيتوبلازمي .

النسيج الثديي الهاجر / الحلمات الزائدة :

- ✓ إن غدة الثدي ليست عضوا معزولا بشكل كامل , و كنتيجة لذلك , فان بعض الفصوص الثديية قد تتواجد خارج الموضع التشريحي المعتاد لها(محددة في متن الثدي) و كمثال عليها نجد حلمة ثدي الإبط (وجود الحلمة دليل وجود الفص)
- ✓ النسيج الثديي الهاجر تم اكتشافه أيضا على طول الخط الحليبي الممتد من الإبط إلى المنطقة الاربية , و أكثر المناطق شيوعا بتواجد هذه الأنسجة الهاجرة هي جدار الصدر و الفرج .
- ✓ النسيج الثديي الهاجر هو موضع لحدوث التغيرات المشابهة لتلك التي تحدث لنسيج الثدي في المتن الثديي سوي التوضع , هذه التغيرات تشمل الأورام السليمة و الخبيثة .

Ectopia /Supernumerary Nipple

- The mammary gland is not a sharply demarcated organ; as a result, isolated mammary lobules can sometimes be seen outside the standard anatomic confines of the breast parenchyma, such as in the nipple or in the axilla.
- The latter may explain the occurrence of some seemingly primary breast carcinomas in the axilla.
- Ectopic breast tissue has also been reported along the 'milk line' that runs from the axilla to the inguinal region, the most common sites being the chest wall and the vulva.
- Ectopic breast parenchyma is subject to changes similar to those of the orthotopic organ, including lactational changes, benign tumors, and carcinomas.

Inflammatory Diseases of the Breast

a. Acute mastitis

- occurs mostly early in the **postpartum period**.
- It is caused by **bacterial infection**, usually with *Staphylococcus* or *Streptococcus*.
- *Patients have pain, swelling or redness, often* with fever and malaise.
- Cracks in the skin or lactational stasis predispose to infection.
- If minor, it usually resolves with antibiotics and continued lactation.
- If mastitis is severe or untreated, **abscesses** may form or systemic infection may occur.

b. Periductal mastitis

- is **unrelated to lactation**, age or **history of pregnancy**.
- It presents with a **painful subareolar** mass and overlying **erythema** or recurrent **subareolar abscess**.
- The vast majority of patients are **cigarette smokers**.

It has been suggested that the **vitamin A deficiency** associated with smoking or toxic substances in tobacco smoke alter the differentiation of the ductal epithelium.

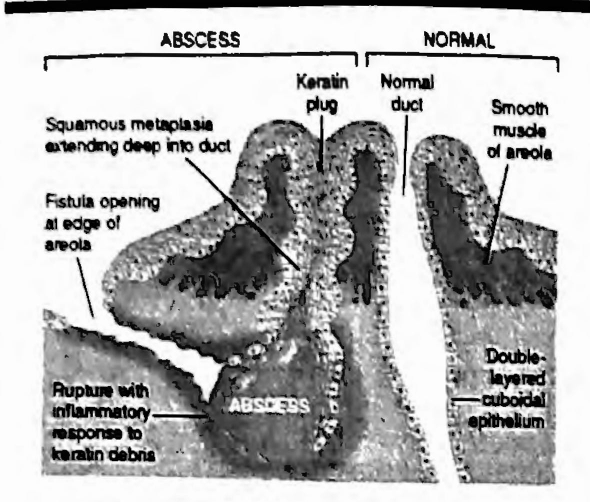
- Morphology.
  - nipple ducts show **keratinizing squamous metaplasia**, Keratin shed from these cells plugs the ductal system, causing dilation and eventually rupture of the duct or form fistulas.
  - Sometimes a secondary bacterial infection supervenes and causes acute inflammation.
- Surgical excision is curative.

أ-التهاب الثدي الحاد :

- **يتظاهر عادة في بعد الانجاب(يعني فترة الارضاع) .**
- **العامل المسبب هو إنتاني و بشكل أساسي العنقوديات و العقديات .**
- **المرضى يعانون من ألم و تورم و احمرار و عادة حمى و توعك .**
- **التشققات الجلدية و الاحتباس اللبني تؤهب عادة لحدوث الإنتان .**
- **إذا كان التهاب الثدي بسيطا , فهو يشفى بالصادات و شفط المفرزات اللبنية المستمر .**
- **أما إذا كان التهاب الثدي شديدا و غير معالجا , فقد يظهر الخراج أو الإنتان .**

ب- التهاب الثدي حول القنيات (حول الحلمة):

- **غير مرتبط بثر اللبن , العمر أو تاريخ الحمل .**
- **تتظاهر ب كتلة مؤلمة تحت هالة الثدي , أحمرية أو خراج تحت حلمة متكرر .**
- **الغالبية العظمى منهم من المرضى هم من المدخنين .**
- **و قد كان من المقترح أن نقص فيتامين A المرتبط التدخين أو المواد السامة في التبغ تحدث تبدلات في تمايز الظهارية القنوية**
- **المظاهر الشكلية**
  - **القنوات في الحلمة تظهر حؤول شائك متقرن , الكيراتين يتوسف من الخلايا القنوية ليسد الجهاز القنوي مسببا الارتخاء و بالنهاية تمزق القنوات و حدوث نواسير .**
  - **في بعض الأحيان, إنتان جرثومي ثانوي يمهد و يسبب الالتهاب الحاد .**
- **الاستئصال الجراحي شاف .**



Periductal mastitis

Duct Ectasia

c- **Duct Ectasia : May Lead to Duct Rupture**

- Duct ectasia is **common**, characterized by **dilatation, periductal inflammation** and **fibrosis of large and intermediate breast ducts**, which contain inspissated material.
- **Peri- or postmenopausal women** are more likely to be symptomatic with a **serous or bloody discharge, mass** or **pain.**
- As disease progresses, **duct wall fibrosis** may cause the **nipple to retract.**

<u>Microscopically</u>

- Dilated ducts contain amorphous debris.
- The periductal stroma contain inflammatory cells and foamy macrophages.
- Duct rupture may incite rich in macrophages **foreign body granulomas** and **plasma cells.**
- Over time, **fibrosis increases**, with or without obliteration of ducts.

ج- التوسع القنوي :

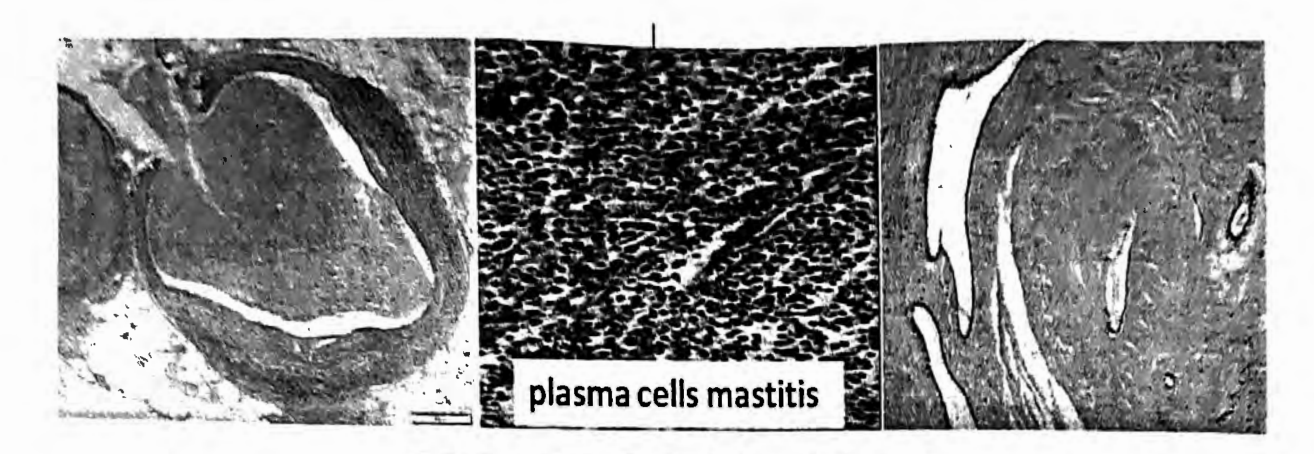
✓ التوسع القنوي شائع , يتظاهر بارتخاء , التهاب ما حول القنيات , تليف في القنوات الثديية المتوسطة و الكبيرة , حيث تحتوي على مادة مثخنة .

✓ النساء في مرحلة ما حول أو في مرحلة سن الضهي أكثر عرضة لتظاهر الأعراض لديهم سواء كانت نز حلمي دموي أو مصلي , الكتلة , الألم .

✓ بينما المرض يتقدم , فان تليف جدار القناة قد يسبب تراجع الحلمة .

<u>مجهريا :</u>

- القنوات المتثخنة تحتوي على حطام غير متشكل (ليس له نمط أو نوع معين).
- اللحمة ما حول القنوات تحتوي على خلايا التهابية و بالعات رغوية .
- التمزق القنوي قد يسبب تغزر البالعات و حبيبومات الأجسام الغريبة والخلايا البلازمية(هام) .
- مع الوقت يزداد التليف, مع أو بدون الانسداد القنوي
- ملاحظة:(يمكن ان يخرج من الحلمة مفرزات كريمية مميزة للمرض)



Duct Ectasia Microscopically

d- Fat Necrosis :

- **may Mimic Carcinoma**
- The disease can simulate carcinoma clinically because of **hard mass** and **skin retraction**, and also on examination by magnetic resonance imaging (MRI).
- **A history of trauma** can be elicited in about half of the cases, usually **1–2 weeks** before the time of diagnosis.
- Necrotic fat cells, an acute inflammatory cell infiltrate, cholesterol clefts and hemorrhage are seen early in the course of fat necrosis.
- **Foamy macrophages** and **multinucleated giant cells** that engulf lipid droplets gradually accumulate.
- With time, **fibrosis** and **dystrophic calcification** develop.

د- النخر الشحمي :

✓ قد يقلد السرطانات(هام.. إلا أنه آفة سليمة) .

✓ هذا المرض قد يشبه سرطانة الثدي سريرا بسبب الكتلة الصلبة و تراجع الجلد(هام) , و عند الفحص بواسطة المرنان المغناطيسي .

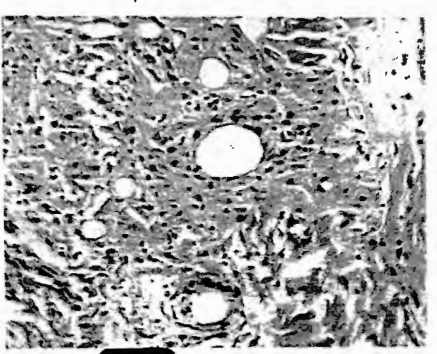
✓ التاريخ المرضي لرض(هام) يمكن مصادفته في حوالي نصف الحالات , عادة قبل أسبوع أو اثنين قبل تاريخ التشخيص .

✓ الخلايا الشحمية المتنخرة , و رشاحة التهابية حادة , خبايا من الكولسترول و النزف يمكن مشاهدتها في هذا النمط من النخر الشحمي .

✓ البالعات الشحمية و الخلايا العديدة النوى العرطلة التي تغلف القطيرات الشحمية تتراكم بشكل متدرج .

✓ مع الوقت فان التليف و التكلس الحثلي يتطور .





Fat Necrosis

e- **Lymphocytic Mastopathy (Sclerosing Lymphocytic Lobulitis)**

- This condition is most common in women with **type 1 (insulin-dependent)** diabetes or autoimmune thyroid disease.
- This condition presents with **single** or **multiple hard palpable masses.**
- The masses may be **bilateral** and may be detected as mammographic densities.
- The lesions are **so hard** that it can be difficult to obtain tissue with a needle biopsy.
- Microscopically, they show
- **collagenized stroma** surrounding **atrophic ducts and lobules.**
- **The epithelial basement membrane** is often thickened.
- A prominent **lymphocytic infiltrate** surrounds the epithelium and small blood vessels.
- Based on this association, it is hypothesized to have an **autoimmune basis.** Its only clinical significance is that it must be distinguished from breast cancer.

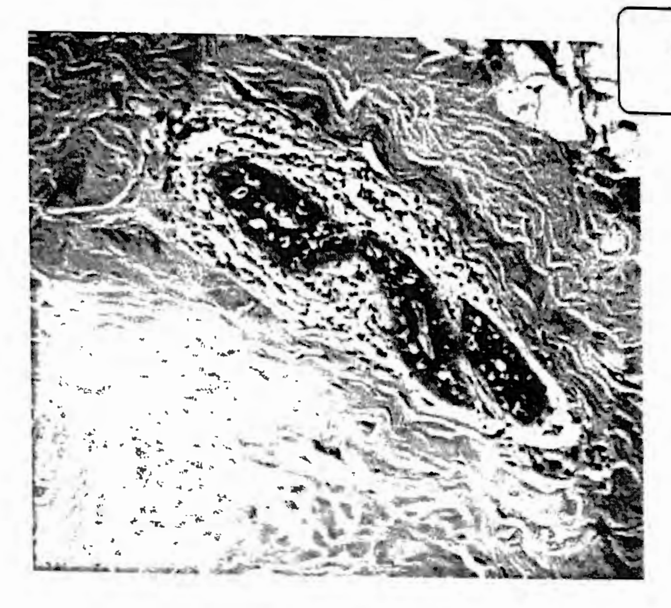
هـ - اعتلال الثدي اللمفاوي (التهاب الفصوص اللمفاوي المصلب) :

- ✓ هذه الحالة أكثر شيوعا عند النساء بالسكري من النمط الأول أو التهاب الدرق المناعي الذاتي .
- ✓ تتظاهر بكتل عديدة أو وحيدة مجسوسة صلبة .
- ✓ هذه الكتل قد تكون ثنائية الجانب و يمكن أن تشاهد بشكل كثافات في التصوير الظليل للثدي .
- ✓ هذه الكتل تكون صلبة للغاية بشكل لا يمكن الحصول عليها بخزعة نسيجية .

المظاهر المجهرية

- لحمة كولاجينية محيطة بقنوات و فصيصات ضامرة .
- الغشاء القاعدي للظهارية عادة ما يكون متثخنا .
- رشاحة غزيرة من الخلايا اللمفاوية تحيط بالظهارية و الأوعية الدموية الصغيرة .
- و بناء على هذا الارتباط فانه من المفترض أن هذا المرض له مصدر مناعي ,و أهميته السريرية الوحيدة أنه يجب تمييزه عن سرطان الثدي .
- (لايتطور إلى اورام)

Lymphocytic Mastopathy



الآفات الظهارية السليمة :

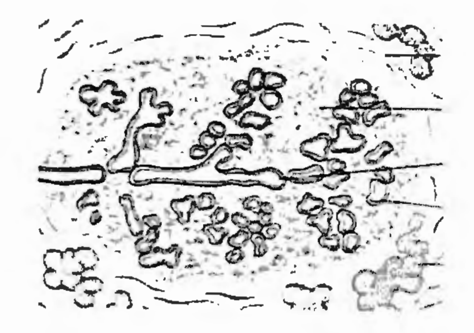
الآفات الظهارية السليمة يمكن تصنيفها بناء على درجة خطورة تحولها للشكل الغازي إلى :

- الآفات الغير مرتبطة بخطر نسبي متزايد يرمز إليها بتغيرات الثدي غير التكاثرية (مثل:داء ليفي كيسي).
- المرض التكاثري بدون تغيرات خلوية (كشم) مرتبط ب (١،٥ إلى ٢) ضعف من الخطر النسبي للتطور إلى سرطانة خلال ٥ إلى ١٥ سنة , يتم تصنيفها ببساطة كآفات ثدي تكاثرية
- (اي التصنيف إما افات تكاثرية أو لا تكاثرية) .
- الآفات التكاثرية مع كشم خلوي تتضمن على المزيد من الخطر النسبي للتطور الى سرطانة (حتى أربع مرات أضعاف الخطر) , المرضى المصابون بهذه الآفات يحتاجون الى متابعة سريرية عن قرب .

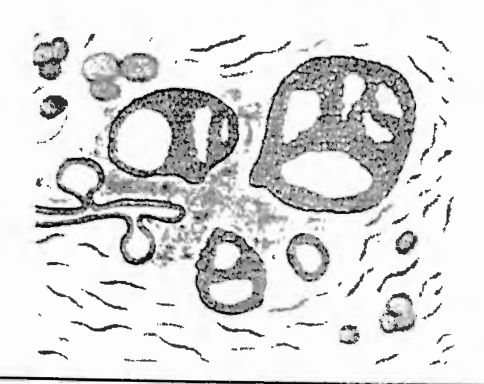
Benign epithelial lesions

Benign epithelial lesions can be classified based on their risk of developing into invasive carcinoma.

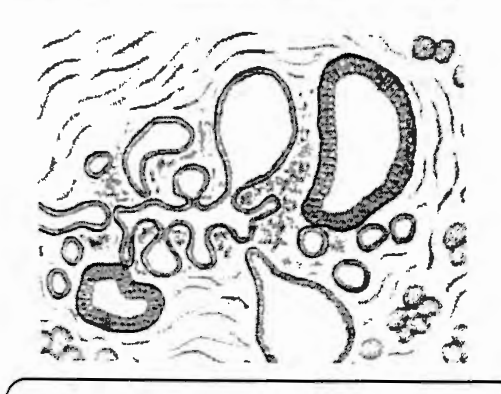
- Lesions not associated with an increased relative risk are referred to as **nonproliferative breast changes** (e.g., fibrocystic change).
- Proliferative disease without atypia is associated with a **1.5- 2 fold** relative risk of developing carcinoma over 5 to 15 years, and is classified simply as **proliferative breast disease.**
- **Proliferative lesions with atypia** entail an even greater relative risk (**four to fivefold risk**). Such patients require close clinical follow-up.



وحدة فصيصية قنوية انتهائية



التغير الليفي الكيسي اللاتكاثري
يجمع بين التوسع الكيسي في القنوات الانتهائية و حؤول افرازي ذي درجات متنوعة في الظهارية مع ازدياد اللحمة الليفية .



التغير الليفي الكيسي التكاثري
حيث يوجد لدينا التوسع القنوي الانتهائي و فرط تصنع الظهارية داخل القنوية .

NONPROLIFERATIVE BREAST CHANGES (FIBROCYSTIC CHANGES)

- May Represent an **Exaggerated Physiologic Response.**
- This group includes a number of very common morphologic alterations that are often grouped under the term *fibrocystic changes*.
- FCC affects over one third of women between **20 -50 years** of age, then declines after menopause
- Most women are **asymptomatic**, but some present with nodularity occasionally associated with pain.
- FCC is typically **multifocal** and **bilateral**
- These lesions are termed *nonproliferative* to distinguish them from "proliferative" changes, which are associated with an increased risk of breast cancer.

Morphology

There are three principal morphologic changes:

1. Cysts..
   - Cysts vary from **1 - 2 mm** to **several Cm.**
   - Unopened cysts contain turbid, semi-translucent fluid that produces a brown or **blue color** (blue-dome cysts).
   - Cysts are lined either by a flattened atrophic epithelium or by **metaplastic apocrine** cells that are large with abundant granular eosinophilic cytoplasm and a basally located nucleus , closely resemble the normal **apocrine epithelium** of sweat glands.
   - **Calcifications** are common and may be detected by mammography "Milk of

تغيرات الثدي غير التكاثرية: الداء الليفي الكيسي .)آفة شائعة)

- قد يمثل ردة فعل فيزيولوجية مبالغ بها .
- هذه المجموعة من الآفات تتضمن مجموعة من التغيرات المرضية المتجمعة تحت مصطلح الداء الليفي الكيسي .
- الداء الليفي الكيسي يؤثر على أكثر من ثلث النساء بين ٢٠ و ٥٠ من العمر , ثم تتراجع بعد سن الضهي .
- معظم النساء غير عرضيات , لكن بعضهم تتظاهرن بعقيدات في بعض الأحيان مرتبطة بالألم .
- الداء الليفي الكيسي عادة ما يكون عديد البؤر و ثنائي الجانب .
- هذه الآفات يتم ادراجها تحت مصطلح الغير تكاثرية ليتم تمييزها عن الآفات التكاثرية التي تترافق بخطر متزايد لحدوث السرطان .

الامراضية :

التغيرات الامراضية البدئية تشمل :

١. الكيسات :

- ✓ الكيسات تتراوح بين ١ الى ٢ ملم حتى عدة سنتيمترات حجما .
- ✓ الكيسات الغير مفتوحة تحتوي على سائل عكر نصف شفاف الذي ينتج لون بني أو أزرق (كيسات القبة-الزرقاء)
- ✓ هذه الكيسات تبطن إما بظهارية متسطحة ضامرة أو بخلايا حؤولية افترازية كبيرة ذات سيتوبلازما وافرة حبيبية ذات تلون حامضي و أنوية قاعدية التوضع,

calcium"

- Cysts are alarming when they are solitary and firm to palpation.
- The diagnosis is confirmed by the disappearance of the cyst after **fine-needle aspiration of its contents.**

2. ***Fibrosis***.

- Cysts frequently rupture, releasing secretory material into the adjacent stroma.
- The resulting **chronic inflammation** and fibrosis contribute to the palpable firmness of the breast.

3. ***Adenosis***.

- is defined as an **increase in the number of acini per lobule.**
- A normal physiologic adenosis occurs **during pregnancy.**
- In nonpregnant women, adenosis can occur as a **focal change.**
- The acini are often enlarged, but are not distorted as is seen in sclerosing adenosis.
- **Calcifications** are occasionally present within the lumens.
- The acini are lined by columnar cells, which may appear benign or show atypical features ("flat epithelial atypia"). These lesions may be the earliest recognizable precursor of epithelial neoplasia.

مشابهة بذلك الظهارية الغدية البسيطة للغدد لعرقية.

- ✓ **التكلسات شائعة ويمكن كشفها بالتصوير الظليل للثدي " حليب الكالسيوم " .**
- ✓ **الكيسات تكون منذرة بالخطورة عندما تكون منفردة و قاسية الملمس .**
- ✓ **يتم تأكيد التشخيص بعد زوال الأكياس بعد شفط محتوياتها بخزعة الإبرة الرفيعة .**

٢. <u>التليف :</u>

- ✓ **لكيسات عادة ما تتمزق , محررة مادة إفرازية الى اللحمة المجاورة .**
- ✓ **الالتهاب المزمن الناجم و التليف يسهمان في القساوة المجسوسة في الثدي .**

٣. <u>التغدن :</u>

- ✓ **يتم تعريفه بزيادة عدد العنبات في الفصيص .**
- ✓ **التغدن الفيزيولوجي الطبيعي يمكن مشاهدته أثناء الحمل .**
- ✓ **أما التغدن لدى النساء غير الحوامل يتظاهر بتغيرات بقعية .**
- ✓ **العنبات عادة ما تكون متضخمة , لكن عادة غير ملتفة كما نشاهد في التغدن المصلب .**
- ✓ **التكلسات عادة ما تشاهد في اللمعة .**
- ✓ **العنبات تكون مبطنة بخلايا عمودية , و التي عادة تظهر بشكل سليم أو تظهر مظاهر تبدلية (الكشم الظهاري المسطح) , هذه الآفات تمثل السلائف الأبكر الأكثر تمييزا للأورام الظهارية .**

proliferative breast disease without atypia

- Epithelial hyperplasia is usually **an incidental finding.**
- These changes are commonly detected as **mammographic densities, calcifications**, or as **incidental findings** in specimens from biopsies performed for other reasons.
- These lesions are characterized by **proliferation of ductal epithelium** and/or stroma **without cytologic or architectural features suggestive of carcinoma in situ.**

Morphology

1. Usual Ductal Hyperplasia (UDH)

Epithelial hyperplasia is defined by the presence of **more than two cell layers.** The additional cells consist of both luminal and myoepithelial cell types that fill and distend ducts and lobules.

- **Irregular lumens** can often be discerned at the periphery of the cellular masses.
- According to the degree of intraluminal proliferation and, UDH may be subdivided **into three main subtypes,**

– Mild Ductal Hyperplasia an increase of cells of not more than four layers above the basement membrane.

Mild UDH **is not associated with any increased risk of later breast cancer.**

– Moderate and Florid/Severe Hyperplasia proliferating epithelial cells that completely fill the distended lumina with fenestrated, micropapillary, or solid growth patterns.

الآفات التكاثرية للثدي بدون (لا نمطية) :

- فرط التصنع الظهاري عادة موجود عرضي(يتم كشفه أثناء الاستقصاء لأسباب أخرى) .
- هذه التغيرات يتم كشفها عادة ككثافات في التصوير الشعاعي للثدي , و تكلسات , أو كموجودات عرضية في المحضرات من خزع مأخوذة لأسباب أخرى .
- هذه الآفات تتظاهر بتكاثر في الظهارية القنوية أو / و تكاثر في اللحمة بدون علامات خلوية أو هندسية مؤشرة الى السرطانة اللابدة .

المظاهر الشكلية :

١. فرط التصنع القنوي الشائع :

فرط التصنع الظهاري يعرف بوجود أكثر من طبقتين من الخلايا (الحالة الطبيعية للخلايا اللمعية أن تكون طبقتين كما ذكرنا سابقا) , الخلايا الإضافية تتكون من كلا نمطي الخلايا اللمعية و العضلية الظهارية التي تملأ القنوات و الفصوص .

- اللمعات الغير منتظمة يمكن عادة أن تشاهد في حافة الكتل الخلوية .
- تبعا للدرجة التكاثرية داخل اللمعية يمكن تقسيم فرط التصنع داخل اللمعي الى ثلاث تحت _أنماط رئيسية :

- فرط التصنع القنوي خفيف الدرجة : وهو ازدياد في عدد الخلايا ليس بأكثر من أربع طبقات فوق الغشاء القاعدي .

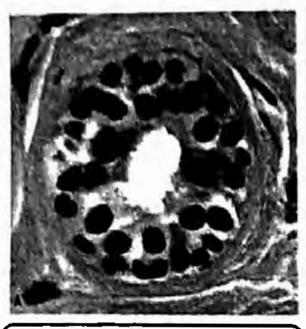
فرط التصنع القنوي الخفيف غير مرتبط بأي درجة من درجات زيادة خطورة التطور الى سرطانة ثدي فيما بعد.

- **فرط التصنع القنوي متوسط الشدة و فرط التصنع القنوي عالي الشدة \ متورد الشكل :**

فيه الخلايا التكاثرية تملأ كامل اللمعة المتوسعة مع تواجد مع شعريات صغيرة مثقبة , أو مظاهر فرط النمو الصلبة .



Epithelial hyperplasia



normal duct or acinus

2. الغدوم المصلب

- ✓ عدد العنبات في كل قناة انتهائية يزيد على الأقل بمعدل الضعف مقارنة بالفصيصات الغير مصابة بآفات .
- ✓ التوضع الطبيعي للفصوص تبقى محافظة على شكلها الطبيعي .
- ✓ العنبات تكوم منضغطة و متورمة في الأقسام المركزية من الآفة بسبب تليف اللحمة .

(بما معناه أن العنبات تزيد في الوحدات الانتهائية مسببة الضغط على اللحمة المجاورة فتتصلب و نتيجة لذلك التصلب تنضغط العنبات فتتصلب بدورها لذلك فهذه الآفة مصلبة) .

- ✓ و بسبب ذلك , فان تصلب اللحمة قد يضغط اللمعات (للعنبات) بشكل كامل مسببا مظهر الحبال الصلبة أو الشرائط المزدوجة للخلايا المتوضعة على لحمة كثيفة, هذا النمط النسيجي الذي في بعض الأحيان يقلد مظهر السرطانة الغازية (INVASIVE DUCTAL CARCINOMA حسب بعض المراجع) .
- ✓ الخلايا العضلية الظهارية غالبا ما تكون متبارزة .
- ✓ الغدوم المصلب يمكن أن يتم الانتباه إليه ككتلة مجسوسة , أو كثافة شعاعية , أو تكلسات .

3. <u>**Sclerosing Adenosis.**</u>

- The **number of acini per terminal duct is increased to at least double the number** found in uninvolved lobules.
- **The normal lobular arrangement is maintained.**
- The acini are compressed and distorted in the central portions of the lesion **by stromal fibrosis.**
- On occasion, **stromal fibrosis** may completely **compress the lumens** to create the appearance of solid cords or double strands of cells lying within dense stroma, a histologic pattern that at times closely **mimics the appearance of invasive carcinoma.**
- **Myoepithelial cells are usually <u>prominent</u>.**
- Sclerosing adenosis can come to attention as **a palpable mass, a radiologic density,** or calcifications.

4. ***Complex Sclerosing Lesion*** **("radial scar")**

- A benign sclerosing breast lesion characterized by **a central fibroelastotic core** with **radiating ducts and lobules** exhibiting various **proliferative changes.**
- Term "complex sclerosing lesion" used **if larger than 1 cm** or composed of several closely **contiguous fibroelastotic areas**
- is the only commonly occurring benign lesion that forms **irregular masses** and can closely mimic **invasive carcinoma mammographically,** grossly, and **histologically.**

  The term *radial scar* is a misnomer, as these lesions are **not associated with prior trauma or surgery.**

- There is a **central nidus** of entrapped glands in a **hyalinized stroma** with long **radiating projections** into stroma..
- Entrapped smaller ducts present within central fibroelastotic stroma; lined by one or more layers of epithelium with an outer **myoepithelial cell layer.**
- May be involved **by atypical hyperplasia** (ductal or lobular), **LCIS, DCIS;** rarely carcinoma (usually peripherally).
- If the radial scar shows no evidence of carcinoma and is totally excised, the general assumption has been that the patient is not at an increased risk of carcinoma.

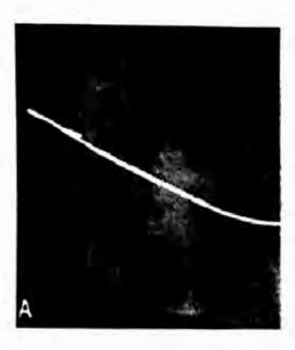
الآفة المصلبة المعقدة "الندبة الشعاعية "

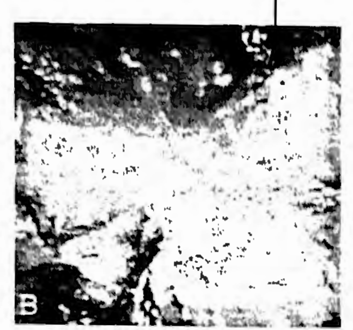
- ✓ آفة مصلبة سليمة تتظاهر بنواة ليفية مرنة تحيط بها قنوات و فصيصات, متشعبة , ممثلة تغيرات تكاثرية مختلفة .
- ✓ المصطلح " الآفة المصلبة المعقدة " يستعمل إذا كانت الآفة أكبر من واحد سم .أو مكونة من عدة مناطق ليفية مرنة متجاورة .
- ✓ و هي الآفة الوحيدة التي تظهر بشكل شائع بشكل كتل غير متجانسة و التي يمكن أن تقلد بشكل قريب للغاية السرطانة الغازية في تصوير الثدي الشعاعي , و في المظهر العياني , و المظهر النسيجي .
- ✓ المصطلح الندبة الشعاعية هو عبارة عن تسمية خاطئة , حيث أنه هذه الآفات غير مرتبطة بأذية راضة أو جراحة سابقة
- ✓ في المركز يوجد عقيدة مركزية مكونة من غدد متكدسة (محصورة) ضمن اللحمة الهيالينية و لها اندخالات طويلة في اللحمة .
- ✓ القنوات المتكدسة (المحصورة) تظهر في اللحمة المركزية الليفية المرنة , مبطنة بطبقة أو طبقتين من الخلايا الظهارية مع طبقة ظهارية عضلية خارجية .
- ✓ هذه الآفة ممكن أن تتضمن فرط تصنع لانموذجي (قنوي أو فصي) أي , سرطانة قنوية أو فصيصية لابدة , وفي حالات نادرة تتضمن السرطانة .
- ✓ إذا كانت الآفة الشعاعية(الندبة) لا تظهر أي دليل على وجود السرطانة و تم نفيها تماما , فان الافتراض العام يكون أن هذا المريض غير معرض لزيادة خطورة الإصابة بالسرطان .
- ✓ النساء المصابين بآفات شعاعية لديهم خطورة

الإصابة بسرطانة الثدي تقريبا ضعفي الخطورة لدى النساء غير المصابين بهذه الآفات , بغض النظر عن المظهر الشعاعي لهذه الآفات .

✓ العلاج المقبول للآفات الشعاعية المكتشفة شعاعيا هو الاستئصال التام مع المراقبة الدورية لاحقا .

- women with radial scars have a **risk for breast cancer** that is almost **twice** that of women without scars, regardless of the histologic type of benign breast disease.
- The accepted treatment of mammographically detected radial scar is **conservative excision and follow-up**







الحليموم داخل القنوي (المفرد أو المتعدد) :

Intraductal Papilloma (Solitary and Multiple)

<u>الحليموم داخل القنوي المفرد :</u>

- يظهر بشكل نمطي من القنوات اللبنية في مستوى الثدي المركزي (الأقنية المركزية), خلف الهالة .
- النز الحلمي المصلي أو الدموي أحادي الجانب هو العرض الأكثر شيوعا سريريا , الكتلة المجسوسة هي أقل شيوعا .
- عادة ما نجده لدى النساء في العقد الخامس أو السادس من العمر .

<u>Solitary Intraductal Papilloma</u>

- Typically arises from lactiferous ducts in **central breast** tissue (beneath the areola).
- **Unilateral serous or bloody nipple discharge is the most frequent clinical sign, a palpable mass** a less frequent.
- Usually found in women in their **fifth or sixth decade.**

<u>الحليمومات المتعددة :</u>

- هي عبارة عن كتل حليمية متعددة في التفرعات الانتهائية للجهاز القنوي في الثدي
- يظهر لدى السيدات في أعمار أصغر أي في العقدين الخامس و الرابع من العمر .

<u>Multiple papillomas</u>

- Multiple papillary masses typically located in **peripheral** breast tissue in contiguous branches of the ductal system.
- Occurs in **younger women** (40s and early

- أقل شيوعا من الحليمومات المفردة .
- غالبا ما تكون غامضة , حيث نادرا ما تتظاهر بكتلة أو نز حلمي .

الموجودات المجهرية :

- ✓ الحليمومات مكونة من عدة تجمعات ليفية وعائية متفرعة و كل واحدة منها تتضمن على محور من نسيج ضام مبطن بخلايا لمعية و عضلية ظهارية .
- ✓ هذا النمو (الخلفية التشريحية للحليموم) يتم ضمن قناة متوسعة .
- ✓ عادة ما نشاهد ظاهر النمو النسيجي و الحؤول الافرازي .

الانذار و العلاج :

- يوجد هناك زيادة ملموسة في خطورة التطور الى سرطان الثدي عند وجود الحليمومات المفردة (مرتين)أو المتعددة (ثلاثة أضعاف) .
- و عند وجود الحليمومات المفرزة للهرمون المضاد للإدرار تصبح خطورة التطور ال سرطان الثدي بنسبة خمسة مرات(في الحليموم المفرد) وسبعة أضعاف (في الحليمومات المتعددة)
- الجراحة هي العلاج المناسب .

50s).

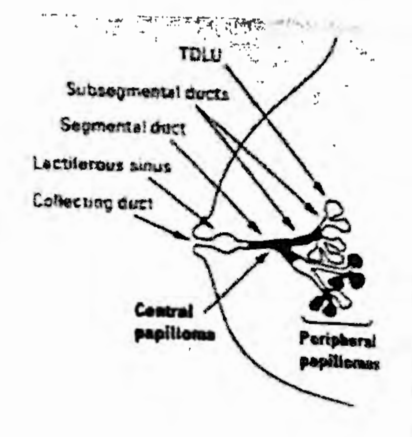
- Occurs far **less frequently** than solitary papillomas.
- Are often clinically **occult**. They **rarely present as a mass or nipple discharge**

Microscopic Findings

- Papillomas are composed of multiple branching fibrovascular cores, each having a connective tissue axis lined by luminal and myoepithelial cells.
- Growth occurs within a dilated duct.
- Epithelial hyperplasia and apocrine metaplasia are frequently present.

Prognosis and Treatment

- A **two-** and **threefold** risk of breast cancer for solitary and multiple papillomas, respectively.
- A **five-** and **sevenfold** risk of breast cancer for solitary and multiple papillomas with ADH, respectively.
- **Surgery is adequate treatment**



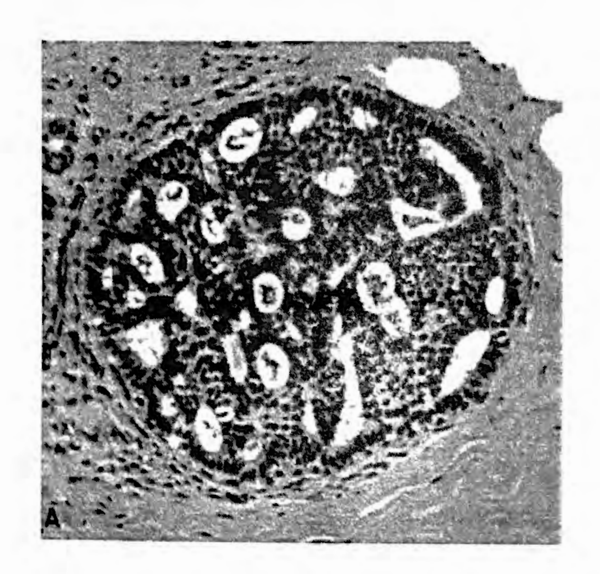


Proliferative Disease With Atypia Are High-Risk Lesions and Precursors to Carcinoma

- **Atypical Ductal hyperplasia**
- is a cellular proliferation resembling **carcinoma in situ** (DCIS). but **lacking sufficient qualitative** or **quantitative features** for diagnosis as carcinoma.
- Unlike other benign changes, atypical hyperplasias harbor some of **the same acquired genetic losses and gains that are present in carcinoma in situ**.
- is present in 5-17% of specimens from biopsies performed for **calcifications** and is found less frequently in specimens from biopsies for mammographic densities or palpable masses.
- It consists of a relatively monomorphic proliferation of **regularly spaced cells**, sometimes with cribriform spaces. It is distinguished from DCIS by being **limited** in **extent and only partially filling ducts cells.**

المرض التكاثري مع لانمطية الخلايا هي آفات عالية الخطورة و سلائف للسرطانات

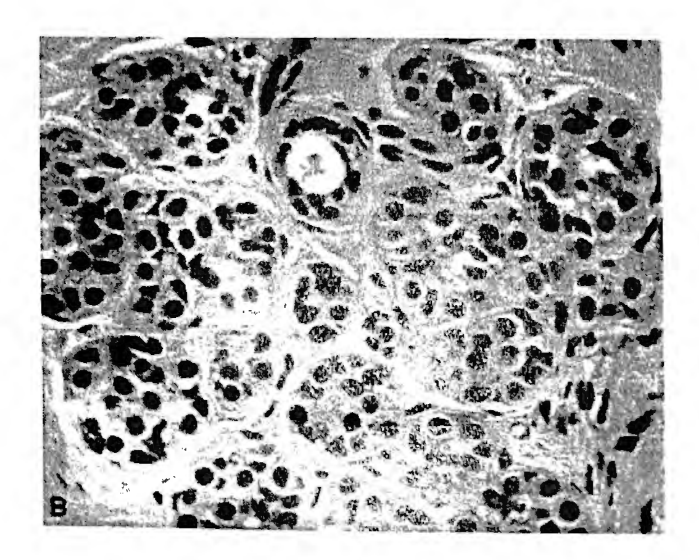
- **فرط التصنع القنوي اللانمطي :**
- هو عبارة عن تكاثر خلوي يشابه السرطانة اللابدة , لكن تنقصه المظاهر النوعية أو العددية الكافية لتشخيص السرطانة .
- على خلاف بقية الأورام السليمة , فرط التصنع اللانمطي تتضمن بعض مظاهر الانحذافات و الاضافات الجينية الموجودة في السرطانة اللابدة .
- يتواجد فرط التصنع اللانمطي في ٥ الى ١٧ % من خزعات الثدي الماخوذة على خلفية تكلسات و تتواجد في نسبة أقل في الخزعات المأخوذة بسبب الكثافات في تصوير الثدي الظليل أو الكتل المجسوسة .
- تتكون من تكاثر أحادي الشكل لخلايا تحصر بينها مساحات طبيعية الحجم , و أحيانا هذه المسافات بأشكال مصفوية , يتم تمييزها عن السرطانة اللابدة بكونها محددة الأحجام و تملأ القنوات المتوسعة بشكل جزئي .



Atypical Ductal hyperplasia

- <u>**Atypical lobular hyperplasia**</u>
- is an **incidental finding** and is found in fewer than 5% of specimens from biopsies performed for any reason.
- is defined as a proliferation of cells identical to those **of lobular carcinoma in situ**, but the cells do **not fill** or **distend more than 50%** of the acini within a lobule.
- Distention of involved lobules by **small, round, loosely cohesive cells** with eccentric cytoplasm
- Cells frequently contain an **intracytoplasmic mucin vacuole.**
- **The cells lack the cell adhesion protein** E-cadherin in the majority of cases

- <u>**فرط التصنع اللانمطي الفصي :**</u>
- **هو عبارة عن موجود مجهري يتم إيجاده صدفة في ٥ % من الخزعات المجراة لأي سبب كان .**
- **يتم تعريفه بتكاثر في الخلايا بشكل مشابه للتكاثر في السرطانة الفصية اللابدة , لكن هنا الخلايا لا تملأ أكثر من ٥٠ % من العنبات ضمن الفصيص .**
- **و فيه يتم انتفاخ الفصيصات المصابة بخلايا صغيرة , مدورة , و قليلة الالتصاق ببعضها البعض مع سيتوبلاسما غير مركزية .**
- **الخلايا عادة ما تحتوي على حويصل مخاطي داخل خلوي .**
- **هذه الخلايا تفتقد لمركب التلاصق الخلوي وهو بروتين الالتصاق "ال عكادرين" في معظم الحالات (هام).**
- **ملاحظة: بال ductal hyperplasia كان البروتين الالتصاقي موجود**



Atypical lobular hyperplasia

Ductal Carcinoma in Situ

- With the advent of mammographic screening, the diagnosis of DCIS rapidly increased from fewer than **5%** of all carcinomas to **15-30%** of carcinomas in well-screened populations.
- A malignant proliferation of **epithelial cells** within the duct system **without evidence of stromal invasion**
- Most commonly seen as **microcalcifications** on breast screening mammography, either:
  - **rod-shaped calcifications**
  - or **branching** (associated with high-grade DCIS)
  - or **granular** (associated with low-grade DCIS)

Microscopic Findings

- Historically, DCIS has been divided into: low-grade high-grade DCIS
- in **low-grade DCIS.** The neoplastic cells within the ducts are small and regular, showing polarization around architectural structures, such as micropapillae and cribriform spaces
- in **high-grade DCIS.** The neoplastic cells may be large, pleomorphic, and often solid in growth with "high-grade" hyperchromatic nuclei and areas of central necrosis.
- The necrotic cell membranes commonly calcify and are detected on mammography as clusters or linear and branching microcalcifications pattern
- **No invasion** is seen through the basement membrane

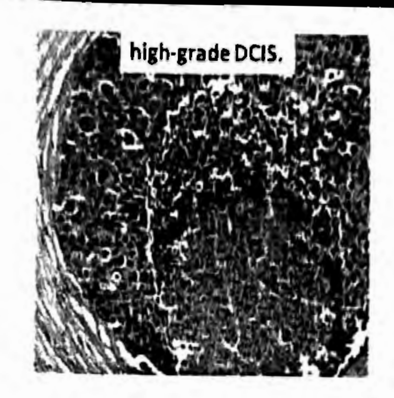
السرطانة القنوية اللابدة :

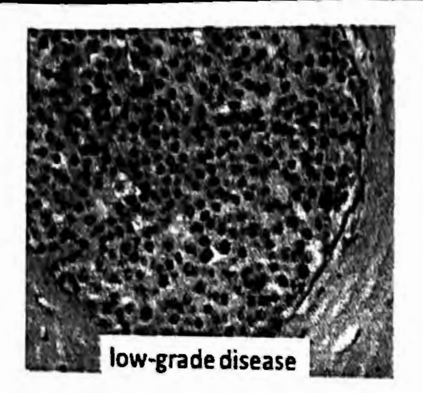
- مع مجيء التصوير الظليل للثدي , فان تشخيص السرطانة القنوية اللابدة ارتفع بسرعة من أقل من ٥% إلى أكثر من ١٥ – ٣٠ % من السرطانات لدى الأشخاص الذين يتم لديهم التصوير بنسب جيدة .
- وهو عبارة عن تكاثر خبيث للخلايا الظهارية ضمن الجهاز القنوي بدون دليل على وجود غزو للحمة .
- عادة ما نشاهد تكلسات صغيرة في تصوير الثدي الظليل , هذه التكلسات تكون اما :
  - ✓ تكلسات عصوية الشكل
  - ✓ تكلسات متشعبة (مرتبطة مع السرطانة القنوية من الدرجة العالية)
  - ✓ تكلسات محببة (مرتبطة مع السرطانة القنوية من الدرجة المنخفضة)

<u>الموجودات المجهرية :</u>

نسيجيا , السرطانة القنوية اللابدة تم تقسيمها الى : سرطانة قنوية منخفضة الدرجة و سرطانة قنوية عالية الدرجة .

- ✓ في السرطانة القنوية اللابدة منخفضة الدرجة , الخلايا الورمية تكون صغيرة و منتظمة , مظهرة تموضع قطبي في بعض التشكلات الهندسية , كالحليمات الصغيرة و المسافات المصفوية الشكل .
- ✓ في السرطانة القنوية اللابدة عالية الدرجة , الخلايا الورمية قد تكون كبيرة, كشمية و وعادة صلبة في النمو مع أنوية عالية الدرجة من فرط التصبغ و مناطق من التنخر المركزي .
- ✓ أغشية الخلايا المتنخرة عادة تتكلس و يتم كشفها في التصوير الظليل للثدي كتجمعات أو نمط من التكلس الصغير بشكل خطي أو شعاعي .
- لا يوجد غزو على طول الغشاء القاعدي .

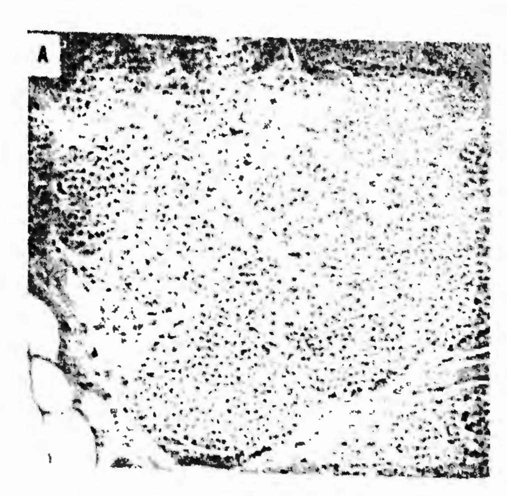




Lobular Carcinoma in Situ (LCIS)

LCIS is always an **incidental biopsy finding**, since it **is not associated with calcifications** or **stromal reactions** that produce mammographic densities.

- As a result, its incidence (1 - 6% of all carcinomas) **has not been affected by the introduction of mammographic screening.**
- When both breasts are biopsied, LCIS is **bilateral** in 20 - 40% of cases,
- LCIS is more common in **young women**, with 80- 90% of cases occurring **before menopause.**
- Atypical lobular hyperplasia, LCIS, and invasive lobular carcinoma all consist of **dyscohesive cells** with oval or round nuclei and small nucleoli.
- The cells lack the cell adhesion protein **E-cadherin,** a transmembrane cell **adhesion protein** that contributes to the cohesion of normal breast epithelial cells.



السرطانة الفصية اللابدة :

- السرطانة الفصية اللابدة هي دائما من الموجودات التي يتم إيجادها صدفة , حيث أنها لا ترتبط بحدوث تكلسات(هام) أو تفاعلات مع اللحمة تنتج أي كثافات في التصوير الظليل للثدي .
- و كنتيجة لذلك فان هذه السرطانة التي تشكل (١ إلى ٦ %) من كافة السرطانات لم تتأثر بظهور التصوير الظليل للثدي .
- عندما نجري الخزعة لكل من الثديين , فان السرطانة الفصية اللابدة تشكل (٢٠ إلى ٤٠ %).
- السرطانة الفصية اللابدة أكثر شيوعا لدى النساء الصغيرات حيث (٨٠ إلى ٩٠ %) من الحالات تظهر قبل سن الضهي .
- فرط تصنع الفصي اللانمطي و السرطانة الفصية المرتشحة تتكون من خلايا غير ملتصقة مع نواة بيضوية أو مدورة و نوية صغيرة .
- الخلايا تفتقد إلى المركب البروتيني E-cadherin , وهو بروتين خلوي لاصق بين أغشية الخلايا يساهم في التصاق خلايا الثدي الطبيعية .

LCIS by definition consists of characteristic dyshesive, uniform cells filling and distending more than 50% of the spaces in this TDLU.

Paget disease of the nipple

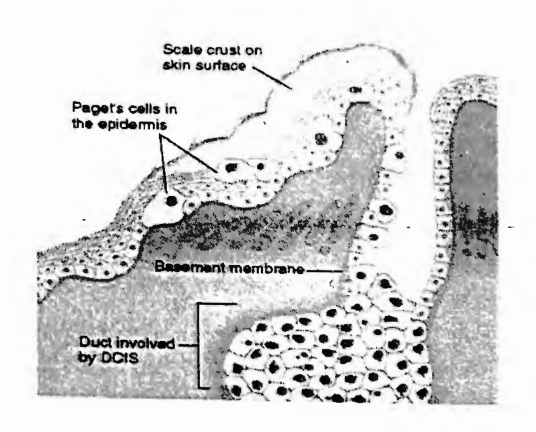
- is a rare manifestation of breast cancer (1% - 4% of cases) and presents as a unilateral **erythematous eruption with a scale crust.**
- Pruritus is common, and the lesion may be **mistaken for eczema.**
- Malignant cells (Paget cells) extend from **DCIS** within the ductal system, via the lactiferous sinuses, into nipple skin **without crossing the basement membrane.**
- The tumor cells disrupt the normal epithelial barrier, allowing extracellular fluid to seep out onto the nipple surface.
- A palpable mass is present in **50- 60%** of women with Paget disease, and almost all of these women have an underlying invasive carcinoma.
- In contrast, the majority of women without a palpable mass have **only DCIS.**
- Prognosis of Paget disease depends **on the features of the underlying carcinoma** and is not affected by the presence or absence of DCIS involving the skin when matched for other prognostic factors.

داء باجيت في حلمة الثدي :

- ✓ هو تظاهر نادر لسرطانه الثدي في حوالي (١ إلى ٤ %) من سرطانات الثدي و يتظاهر بطفح حمامي الشكل ثنائي الجانب مع قشرة توسفية.
- ✓ الحكة شائعة , و يمكن لتشخيص الآفة أن يختلط مع الأكزيما .
- ✓ الخلايا الورمية (خلايا باجيت) تمتد من سرطانة قنوية لابدة من الجهاز القنوي , من خلال الجيوب اللبنية إلى جلد الحلمة بدون اختراق الغشاء القاعدي.
- ✓ الخلايا الورمية تخرب الحاجز الظهاري الطبيعي , و تسمح بذلك للسائل خارج الخلوي أن يتسرب إلى جلد الحلمة .

(في كل حالات باجيت يوجد سرطان)

- ✓ يمكن مصادفة كتلة مجسوسة في ٥٠ إلى ٦٠ % من النساء المصابات بداء باجيت , وتقريبا كل أولئك النساء مصابات بسرطانة غازية قبلها .
- ✓ على النقيض من ذلك , الغالبية الساحقة من النساء الذين لا يمتلكون كتلة مجسوسة لديهم فقط سرطانة قنوية لابدة .
- ✓ الإنذار في داء باجيت يعتمد على مظاهر السرطانة المسببة لهذا الداء و لا تتأثر بوجود أو غياب السرطانة القنوية اللابدة الممتدة إلى الجلد عند مقاربتها مع عوامل الإنذار الأخرى .



The malignant cells disrupt the normally tight squamous epithelial cell barrier, allowing extracellular fluid to seep out and form an oozing scaly crust.

CLASSIFICATION OF BREAST CARCINOMA

- *Greater than 95% of breast malignancies are adenocarcinomas, which are divided into in **situ carcinomas** and **invasive carcinomas**.*

    - Carcinoma in situ refers to a neoplastic proliferation that is limited to ducts and lobules by the basement membrane.

    - Despite evidence that all breast carcinomas arise from cells in the terminal duct lobular unit, the use of the terms *lobular* and *ductal* to describe both in situ and invasive carcinomas persists.

تصنيف سرطانات الثدي :

- أكثر من ٩٥ % من خباثات الثدي هي سرطانات غدية , والتي تقسم إلى سرطانات لابدة و سرطانات غازية .
- السرطانة اللابدة ترمز إلى تكاثر ورمي محدد بالقنيات و الفصيصات بواسطة الغشاء القاعدي .
- و بغض النظر عن الدليل أن كل سرطانات الثدي تنشأ من الوحدة الفصية القنوية الانتهائية(هام) , فان استخدام مصطلحات كالسرطانة الفصية و القنوية في كل من السرطانة اللابدة و الغازية قد استمر .

Invasive (Infiltrating) Carcinoma

Invasive Ductal Carcinoma, No Special Type (NST)

- *Invasive carcinomas of no special type include the majority of carcinamas **(70 - 80%).***
- *On gross examination, most tumors are **firm to hard** and have an **irregular border.***
- *When cut or scraped, they typically produce a characteristic **grating sound** (similar to cutting a water chestnut) due to small, central pinpoint foci or streaks of **chalky-white elastotic stroma** and occasional small foci of **calcification.***

__Microscopically,__

- *There is a wide range of histologic appearances. tumor cells form trabeculae, sheets, nests and glands.*
- ***Histologic Grade** combines scores for **tubule formation, nuclear pleomorphism** and **mitotic count** into a final grade of **1(Well), 2 (Moderately)** or **3 (Poorly differentiated),***
- ***grade 1:** show prominent tubule formation, small round nuclei, and rare mitotic figures.*
- ***Grade 2:** may have tubules, but solid clusters or single infiltrating cells are also present.*
  These tumors have a greater degree of nuclear pleomorphism and contain mitotic figures.
- ***Grade 3:** often invade as ragged nests or solid sheets of cells with enlarged irregular nuclei. A high proliferation rate and areas of tumor necrosis are common.*

السرطانة القنوية الغازية بدون نمط خاص :

- ❖ السرطانات الغازية بدون نمط خاص تتضمن غالبية السرطانات , (٧٠ إلى ٨٠ %)..
- ❖ بالفحص العياني تكون هذه السرطانات قاسية إلى صلبة و لها حواف غير منتظمة
- ❖ و عندما يتم قطعها أو كشطها فإنها تنتج بشكل نمطي صوتا يشبه صوت الحزيز (كما الصوت الناجم عن قطع حبوب الكستناء) وذلك بسبب اللحمة القاسية طباشيرية اللون شبه المرنة التي تتضمن بعض البقع من التكلسات .

__مجهريا :__

هناك طيف واسع من المظاهر النسيجية , حيث الخلايا الورمية تشكل ترابيق , حبال , أعشاش و تراكيب غدية .

✓ التصنيف النسيجي يجمع نقاط تعبر عن تشكل القنيات , الكشم النووي , و التعداد الانقسامي في تصنيف نهائي بثلاث درجات هي

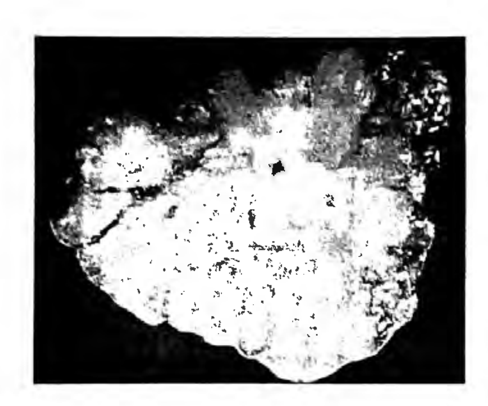
- ❖ الدرجة ١ (جيد التمايز)
- ❖ الدرجة ٢ (متوسط التمايز)
- ❖ الدرجة ٣ (ضعيف التمايز) .

- ❖ الدرجة ١ : تظهر مظاهر تشكل القنيات , أنوية صغيرة مدورة , والمظاهر الانقسامية تكون نادرة .
- ❖ الدرجة ٢ : يمكن أن تتضمن قنيات , لكن أيضا هناك بعض الخلايا الورمية المرتشحة بشكل عناقيد أو بشكل خلايا مفردة , الأورام في هذه الدرجة تتضمن درجات أعلى من الكشم النووي و فيها مظاهر انقسامية .
- ❖ الدرجة ٣ : غالبا ما نشاهد فيها الغزو بشكل أعشاش

ممزقة أو حبال صلبة مع نويات متضخمة غير منتظمة .النشاط التكاثري يكون أعلى , و مناطق النخر الخلوي تكون شائعة ..

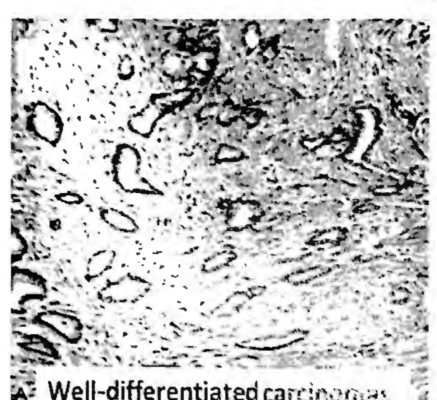
اللحمة المجاورة تتراوح بين النمط المولد لليف و الكولاجيني و الأورام ذات الدرجات الأعلى تظهر مظاهر النخر الورمي في اللحمة .

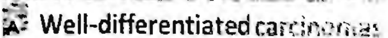
- *The surrounding stroma ranges from **desmoplastic** to **collagenous**.*
- *higher-grade tumors may show **tumor necrosis**.*



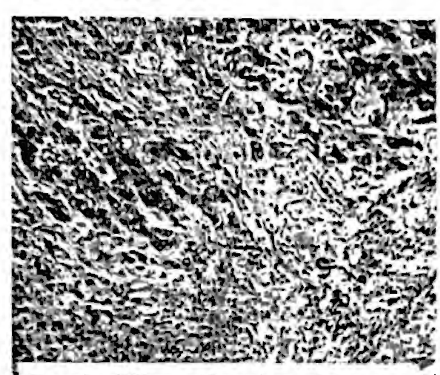


An irregularly shaped, dense mass (*arrows*) *is seen in this otherwise* fatty breast.





A: Well-differentiated carcinomas



Poorly differentiated carcinomas

Invasive Lobular Carcinoma

- *is the **second most common form of invasive breast cancer**, representing **5-15%** of all invasive carcinomas.*
- *Stromal desmoplasia and fibrosis may be **minimal**, so patients often present with a **poorly defined thickening of the breast** or have **clinically silent disease**, often with **subtle** or absent **mammographic features**.*
- *During the last 20 years, a steady **increase in its incidence has been reported in women over 50**, which might be attributable to the **increased use of hormone replacement therapy.***
- *The mean age of patients with ILC is **1-3** years older than that of patients with infiltrating ductal carcinoma (IDC).*
- ***multicentricity** and **bilaterality** are more common than IDC (NST) cancers (i.e., 5% - 10%).*
- *Lobular cancers characteristically show a **dishesive population** of malignant epithelial cells diffusely infiltrating the stroma, often **without desmoplasia***
- *Cells frequently **line up in single file**, and may show a **periductal "targetoid" arrangement.***
- *They do not form ducts, but may form solid sheets, trabeculae or nests. Cells typically contain **intracytoplasmic lumina**, with eccentrically placed nuclei, and are similar in appearance to those seen in LCIS.*
- ***Metastatic pattern** of (ILC) differ from that of (IDC).*
- *A higher frequency to extension to **bone, gastrointestinal tract, uterus** the **leptomeninges**, **ovaries** and **diffuse serosal***

السرطانة الفصية الغازية :

- وهي السرطانة الغازية الثانية من حيث الشيوع , ممثلة ٥ إلى ١٥ % من كل السرطانات الغازية .
- النشاط اللحمي المكون لليف و التليف يمكن أن يكون محدودا(النسيج الليفي قليل) , لذلك فان المرضى يتظاهرون بتثخن ثدي غير محدد بدقة أو مرض سريري صامت و قد تكون هذه الآفات رقيقة أو غير ظاهرة في التصوير الظليل للثدي .
- في السنوات ال٢٠ الأخيرة لوحظ ازدياد ثابت في في نسبة الحدوث لدى النساء فوق ال٥٠ عاما , و هذا الأمر قد يكون مرتبطا للعلاج المعاوض للهرمون .
- العمر المتوسط للمرضى المصابين بالسرطانة اللبية الغازية يكون بمعدل سنة إلى ثلاث سنوات أكبر من المرضى المصابين بالسرطانة القنوية الغازية .
- تعد المركزية و ثنائية الجانب هي أكثر شيوعا في هذه الأورام من السرطانة القنوية المرتشحة غير ذات النمط الخاص (النسبة مثلا من ٥ الى ١٠ % .
- السرطانات القنوية تتظاهر بتكاثر لخلايا ورمية ظهارية خبيثة ,غير ملتصقة , غازية للحمة بدون وجود تكون لليف .
- الخلايا عادة ما تصطف في خط واحد و في بعض الأحيان تظهر توضع حول قنوي أو هدفي .
- الخلايا الورمية لا تشكل قنوات , و في بعض الأحيان قد تشكل حبال , ترابيق أو أعشاش , الخلايا و بشكل نمطي تحتوي على لمعة داخل خلوية , مع أنوية ذات توضع غير ارتكازي , وتشبه بذلك الخلايا في السرطانة القنوية المرتشحة .
- النمط النقائلي في السرطانة القنوية المرتشحة مختلف عن النمط النقائلي في السرطانة الفصية المرتشحة ,

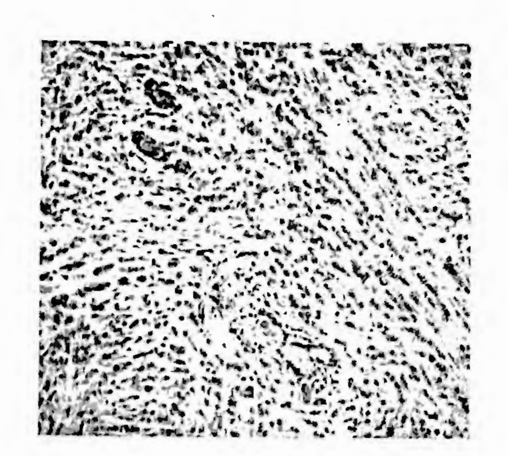
حيث هناك إمكانية أكبر للتمدد إلى العظم و الجهاز الهضمي , الرحم و السحايا الرقيقة و المبيضين و تداخل مصلي أكبر في السرطانة الفصية الغازية بينما السرطانة القنوية المرتشحة تكون الرئة أكثر الأعضاء استهدافا بالنقائل .

- السرطانة الفصية المرتشحة يمكن أن يتم اختلاط تشخيصها مع سرطانة الخلية الخاتمية في الجهاز الهضمي , حيث تقلدها بشكل قريب للغاية(الواسمات المناعية تميز بينهما)
- السرطانة الفصية تتظاهر بفقدان البروتين e cadherin , و هو جزيء التصاق خلوي يعمل ككابح للأورام .

*involvement in ILC while extension to **lung** is more frequent in **IDC**.*

- *lobular carcinoma may be mistaken for signet ring carcinoma of the GI tract, which it closely resembles.*

- *lobular carcinoma is characterized by the **loss of E-cadherin**, a cell adhesion molecule that functions as a tumor suppressor.*



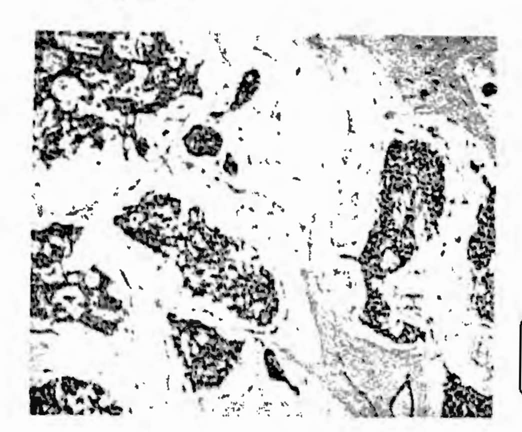
Tumors may be discrete firm masses or be poorly defined, making accurate gross measurement difficult

Mucinous Carcinoma

- *Patients with mucinous carcinoma are typically **older than those with other tumor types**.*
- *This tumor makes up less than **1-6%** of breast cancers.*
- *Grossly, they are well circumscribed, with a **gelatinous texture.***
- *Low-grade malignant epithelial cells form acini, nests or trabeculae, which appear to float in **pools of extracellular mucin.***
- *Direct stromal invasion by malignant epithelial cells **is absent.***
- *Patients with **pure** mucinous carcinoma, strictly diagnosed, have an **excellent prognosis.***

السرطانة المخاطينية :

- المرضى في السرطانة المخاطينية يكونون بأعمار أكبر من أولئك المصابين بأورام أخرى ..
- هذا الورم يشكل من ١ الى ٦ % من أورام الثدي .
- و بالمظهر العياني , هي أورام محددة بشكل جيد , مع بنية نسيجية جيلاتينية (هلامية).
- في هذا الورم , خلايا ظهارية خبيثة تشكل عنبات و أعشاش و ترابيق, و التي تبدو و كأنها تطفو في مسابح من المخاطين خارج الخلوي .
- مظاهر الغزو النسيجي المباشر للحمة المجاورة تكون غائبة .(الورم لايعطي مظاهر قساوة لأنو لايحوي لحمة ليفية)
- المرضى المصابين بالورم المخاطيني بشكل صافي(الورم لوحده دون أورام أخرى) , يتم تشخيصهم بدقة, و يمتلكون إنذار ممتاز .



Mucinous Carcinoma

Medullary carcinomas

- *are exceptionally **rare**, but are represented in patients with germline BRCA1 mutations.*
- *half of all patients are **younger than 50** years of age.*
- *These tumors produce little desmoplasia is soft, fleshy (**medulla** is Latin for **"marrow"**), and **well circumscribed.***

السرطانة النخاعينية (النقوية) :

- ✓ هذه الأورام هي نادرة بشكل كبير , و تتظاهر لدى المرضى الذين لديهم أساس طفري في الموقع المورثي BRCA1 .
- أكثر من نصف هؤلاء المرضى هم بأعمار أصغر من ٥٠ سنة .

هذه الأورام تنتج مظاهر من تكون الألياف و المظاهر الالتصاقية , و تكون رقيقة , لحمية الشكل , و محددة الحواف بدقة .

نسيجيا :

السرطانة تتظاهر ب :

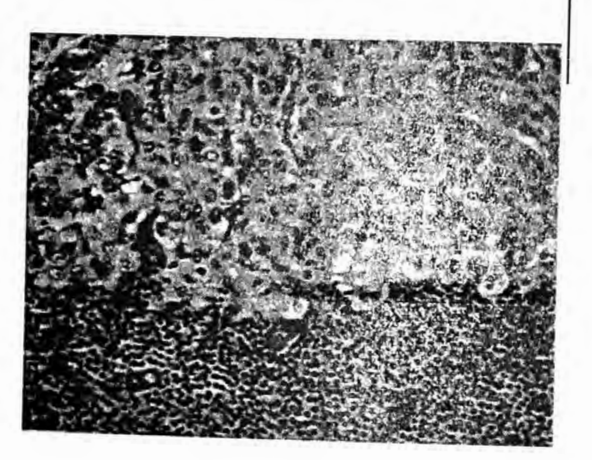
١. حبال لاخلوية الشكل من الخلايا الكبيرة تكون أكثر من ٧٥ % من كتلة الورم .
٢. مظاهر انقسامية متكررة .
٣. رشاحة لمفية بلازمية معتدلة إلى ملحوظة محيطة بالورم و ضمنه .
٤. حافة دفعية (غير مرتشحة) , السرطانة القنوية اللابدة نادرة أو غائبة .

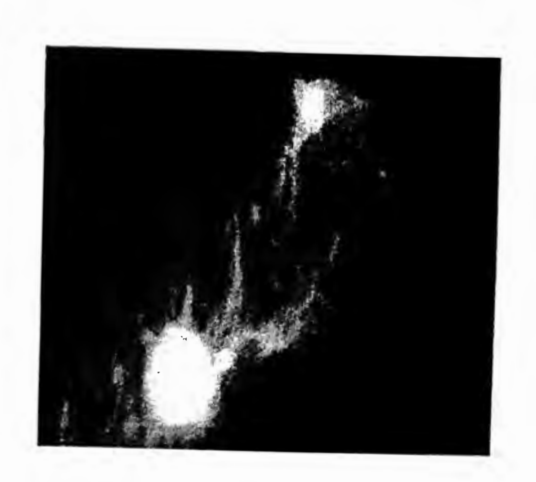
هذه الأورام سلبية المستقبلات للبروجسترون و الاستروجين و HER\NEU (سلبية ثلاثية) , فرط تظاهر المورثة P53 هو أمر شائع .(هام)

الإنذار يكون أفضل من الأورام القنوية المرتشحة عالية الدرجة (هام), و الأورام القنوية غير الخاصة , الارتشاحات إلى العقد اللمفية تكون أقل شيوعا .

- ***Histologically,*** *the carcinoma is* ***characterized by***
- *solid,* ***syncytium-like sheets*** *of large cells which compose more than 75% of the tumor mass;*
- *frequent* ***mitotic figures***
- *a moderate to marked* ***lymphoplasmacytic infiltrate*** *surrounding and within the tumor;*
- ***a pushing*** *(noninfiltrative) border.*
- *DCIS is minimal or absent.*
- *These tumors are typically ER, PR and HER2 negative (****"triple negative"****). p53 overexpression is common.*
- *The prognosis is* ***better*** *than that for high-grade ductal, NST tumors. Lymph node metastases occur less frequently.*







Tubular Carcinoma

- *Tubular carcinomas are typically detected as* ***small irregular mammographic densities*** *in women in their late 40s.*
- *They are uncommon, but constitute up to 10% of tumors that are* ***smaller than 1 cm*** *in size.*

Morphology.

- *These tumors consist* ***exclusively*** *of well-formed tubules and are sometimes mistaken for benign sclerosing lesions However, the* ***myoepithelial cell layer is absent****, placing the tumor cells in direct contact with the stroma.*
- *Lymph node metastases* ***are rare****, and patients with tubular carcinomas have an* ***excellent prognosis****.*

Differential Diagnosis

Radial scar/complex sclerosing lesion



السرطانة الأنبوبية

السرطانة الأنبوبية : (انذاره جيد)

- ✓ السرطانات الأنبوبية عادة ما يتم اكتشافها ككثافات صغيرة غير منتظمة في الصورة الظليلة للثدي عند النساء في أواخر الأربعينات من العمر .
- ✓ هذه الأورام غير شائعة لكنها تشكل أكثر من ١٠ % من الأورام التي هي أقل من سنتيمتر واحد في الحجم.

المظاهر الشكلية :

هذه الأورام تتكون بشكل خاص من أنابيب جيدة التشكل و يمكن أن نقع في الخطأ في تشخيصها في الآفات المصلبة السليمة لكنها نجد أن في الأنابيب تكون الطبقة العضلية الظهارية غائبة . جاعلة بذلك الخلايا الورمية في تماس مباشر مع اللحمة المجاورة .

نقائل العقد اللمفية تكون نادرة و المرضى المصابين بالسرطانات الأنبوبية لديهم إنذار ممتاز .

التشخيص التفريقي :

الآفة المصلبة المركبة و الندبة الشعاعية .

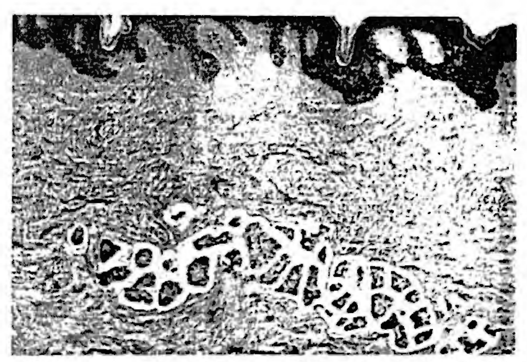
Inflammatory Carcinoma

- *Characterized by the clinical appearance of **red, tender/painful,warm** lesion with skin dimpling/**peau d'orange,** and **diffuse induration** of the breast, in some cases a palpable **ill defined mass.***
- *The clinical diagnosis is more frequent than the pathologic counterpart, but ideally it should be accompanied by a **skin biopsy showing dermal lymphatic involvement** before the tumor is deemed inoperable.*
- *Pathologic studies in some of those cases revealed the lesion to be an **undifferentiated carcinoma** with widespread carcinomatosis of the dermal lymphatic vessels.*
- ***Axillary nodal metastases are present** in most cases.*
- *Tumors with either clinical or pathological features of inflammatory carcinoma **are aggressive; fatal within 2 years** before chemotherapy .*

السرطانة الالتهابية(تشخيصها سريري) :

- ✓ **تتمثل بمظهر سريري خاص وهو كتلة مؤلمة , دافئة, حمراء اللون مع تجسر منتشر في نسيج الثدي , مظهر علامة قشر البرتقال و أحيانا تتظاهر بشكل كتلة مجسوسة ضعيفة التحدد.**
- ✓ **التشخيص السريري أشيع من تشخيص التشريح المرضي , لكن بشكل مثالي يجب أن يصاحب التشخيص بخزعة جلد حيث تظهر تواجد لمفي في الأدمة, و ذلك قبل أن يتم التأكيد بأن الورم نهائي و غير قابل للجراحة .**
- ✓ **دراسات التشريح المرضي أظهرت أن الآفة هي سرطانة غير متمايزة مع انتشار سرطاني واسع للأوعية اللمفية الجلدية .**
- ✓ **النقائل للعقد اللمفية في الإبط تكون موجودة في أغلب الحالات .**
- ✓ **السرطانات التي تحتوي على مظاهر مرضية أو سريرية للسرطانة الالتهابية هي سرطانات عنيفة , و مميتة في غضون سنتين قبل العلاج الكيماوي .**
- ✓ **)الانذار سيئ جدا)**





PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS

- *Tumor size*
- *Histologic subtype*
- *Histologic grade*
- *Lymphovascular invasion*
- *Distant metastases*
- *Lymph node metastases*
- *Estrogen and progesterone receptors*
- *HER2/neu*

Estrogen and progesterone receptors

- *Current assays use immunohistochemistry to detect nuclear hormone receptors, a finding that is correlated with a better outcome and is an important predictor of response to hormonal therapy.*
- *80% of carcinomas that are ER and PR positive respond to hormonal manipulation, whereas only about 40% of those with either ER or PR alone respond.*
- *ER-positive cancers are less likely to respond to chemotherapy.*
- *Conversely, cancers that fail to express either ER or PR have a less than 10% likelihood of responding to hormonal therapy but are more likely to respond to chemotherapy.*

عوامل الانذار و التوقع لسرطانات الثدي :

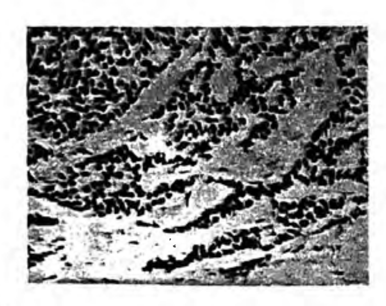
A. حجم الورم
B. تحت النمط النسيجي
C. الدرجة النسيجية
D. الغزو اللمفي الوعائي
E. النقائل البعيدة
F. نقائل العقد اللمفية
G. مستقبلات الاستروجين و البروجسترون
H. HER\NEU مستقبلات عوامل النمو البشروية .

مستقبلات الاستروجين و البروجسترون :

- ✓ التحاليل الحالية تستعمل الكيمياء المناعية النسيجية لكشف المستقبلات الهرمونية النووية , و وجودها يترافق مع نتيجة أفضل و توقع أفضل للاستجابة للعلاج الهرموني .
- ✓ ٨٠% من السرطانات ايجابية مستقبلات الاستروجين و البروجسترون معا تملك قابلية الاستجابة للعلاج الهرموني بنسبة ٨٠ % , بينما السرطانات الايجابية الاستروجين او البروجسترون بشكل منفصل تكون نسبة الاستجابة للعلاج الهرموني فيها ٤٠ % فقط.
- ✓ السرطانات إيجابية مستقبلات الاستروجين أقل استجابة للعلاج الكيماوي .
- ✓ على النقيض من ذلك فان السرطانات التي تفشل في التعبير عن مستقبلات الاستروجين و البروجسترون معا تكون بنسبة أقل من ١٠ % مستجيبة للعلاج الهرموني لكن أكثر استجابة للعلاج الكيماوي .

✓ وجود مستقبلات البروجسترون في السرطانات مرتبطة بشكل كبير مع الدرجات النسيجية المنخفضة , غياب مظاهر النخر الورمي و تترافق عكسيا مع وجود مستقبلات عوامل النمو البشروي HER \NEU .

- ***presence of (ER) is significantly associated with low histologic grades, absence of tumor necrosis and correlates inversely with the presence of epidermal growth factor receptors (HER2/neu)***



HER2 |NEU مستقبلات عوامل النمو البشروي :

✓ فرط التعبير الجيني عن عامل النمو البشروي مرتبط بمعدل نجاة أقل , لكن أهميته الأكبر هي كونه مشعر لاستجابة الأورام للعوامل التي تستهدف هذا البروتين النسيجي (عامل النمو النسيجي) مثل TRASTUZUMAB , LAPATINIP , HERCEPTIN

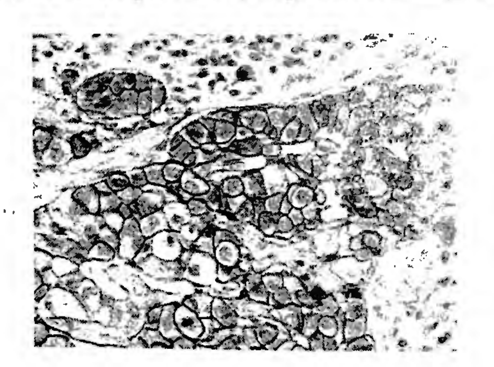
✓ العديد من التحاليل المختلفة تقوم بكشف عملية التضخيم و فرط التعبير الجيني عن مستقبلات بروتينات عوامل النمو البشروي مثل الكيمياء المناعية النسيجية مثل الكيمياء المناعية النسيجية و FISH (FLUORESCENCE IN SITU HYPERIDIZATION) أي التهجين المتألق المناعي اللابد .

✓ فرط التعبير الجيني عن عوامل النمو البشروية موجود تقريبا في جميع حالات السرطانة القنوية الغازية عالية الدرجة , في ٢٠ إلى ٣٠ % من السرطانات القنوية الغازية و بنسبة أقل في السرطانات الفصية الغازية .

✓ تضخيم ال HER2/neu يترافق بشكل عكوس مع التعبير الجيني عن الاستروجين و البروجسترون (وبالتالي وجود ال her2يعبر عن سوء الإنذار).

HER2/neu.

- *HER2/neu overexpression is associated with **poorer survival,** but its main importance is as a predictor of response to agents that **target** this transmembrane protein (e.g., trastuzumab or lapatinib). Herceptin*
- *Several different assays are used to determine HER/neu gene amplification and protein overexpression by immunohistochemistry or FISH.*
- *HER2/neu overexpression is found in nearly all cases of **high-grade DCIS**, in **20–30% of invasive ductal carcinomas**, and in a smaller percentage of invasive lobular carcinomas.*
- *HER2/neu amplification correlates inversely **with estrogen and progesterone expression.***



STROMAL TUMORS

- *The two types of stroma in the breast, intralobular and interlobular, give rise to distinct types of neoplasms.*
- *The breast specific biphasic tumors **fibroadenoma** and **phyllodes tumor** arise from intralobular stroma.*

Fibroadenoma

- ***Fibroadenoma Is a Benign Tumor With Epithelial and Stromal Components.***
- ***Fibroadenomas are common, mobile, painless, well-defined breast lumps.***
- ***They are most often diagnosed in women 20 - 35 years of age.***
- ***It increases in size during pregnancy and tends to regress as the age of the patient increases .***
- ***It is usually single, but in 20~/c of cases there are multiple lesions in the same breast or bilaterally.***

Grossly,

- *Fibroadenomas are round or ovoid and rubbery, and are sharply demarcated from surrounding breast.*
- *Most are less than 3 cm in diameter, but they can rarely be much larger (up to 20 cm) in young women or adolescents.*

أورام اللحمة :

النمطين من اللحمة الموجودين في نسيج الثدي بين الفصي و داخل الفصي يعطيان الأرضية لنشوء نوعين مختلفين من الأورام .

أورام الثدي ثنائية الطور و هي فأرة الثدي (الغدوم الليفي) و الأورام الورقية تنشأ من اللحمة بين الفصية .

الغدوم الليفي في الثدي :

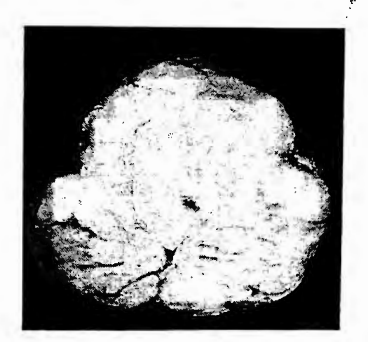
- ✓ **الغدوم الليفي في الثدي هو ورم سليم مع مكونات ظهارية و لحمية .**
- ✓ **الغدومات الليفية هي كتل ثديية سليمة و متحركة , غير مؤلمة و محددة الجوانب بشكل جيد.**
- ✓ **غالبا ما يتم تشخيصهم في النساء بين أعمار بين ال٢٠ لل ٣٥ عاما .**
- ✓ **يزداد حجمها في أثناء الحمل و تضمحل عندما يقدم المريض في السن .**
- ✓ **غالبا ما تكون وحيدة , ولكن في ٢٠ % من الحالات هناك آفات متعددة في نفس الثدي أو ثنائية الجانب.**

<u>المظهر العياني :</u>

الغدومات الليفية تكون مدورة أو بيضوية الشكل , مطاطية و معزولة بشكل جيد عن نسيج الثدي المجاور .

معظمها يكون أقل من ٣ سم حجما في القطر , و لكن في حالات نادرة قد تكون أكبر بشكل ملحوظ (أكثر من ٢٠ سم) في النساء اليافعات و البالغات .





Microscopically,

- *There are two components: stroma and epithelium*
- ***The stroma** is typically composed of spindle cells and shows variable, but usually low cellularity.*
- ***The epithelial component** is formed from the normal TDLU constituents; the epithelial and myoepithelial layers are preserved.*
- *The relationship of the stroma to the epithelium is typically uniform throughout the lesion and two growth patterns may be seen.*
- *In the **intracanalicular** pattern, stromal growth compresses duct structures into curvilinear slits.*
- *In the **pericanalicular pattern,** ducts maintain a tubular configuration, surrounded by stromal proliferation.*
- *These patterns have **no clinical or prognostic import**.*

مجهريا :

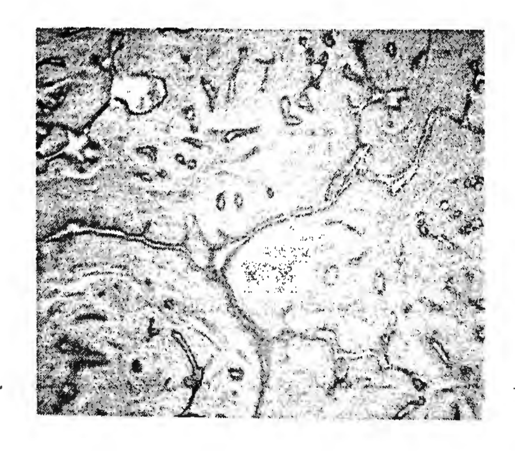
هناك مكونين أساسيين هما اللحمة و الظهارية .

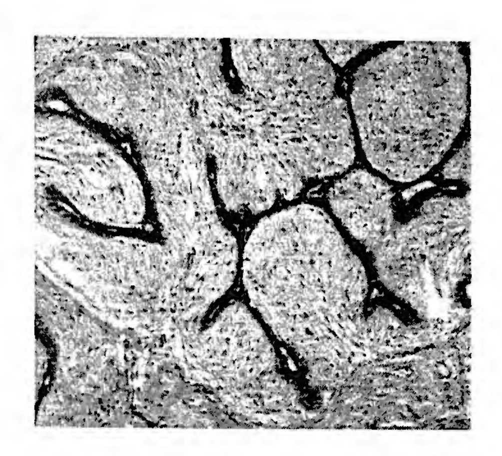
- ✓ اللحمة : مكونة بشكل نمطي من خلايا مغزلية التي تظهر خلوية متنوعة و لكن غالبا خفيفة .
- ✓ المكون الظهاري : هو مكون من مكونات الوحدة الفصية القنوية الانتهائية , حيث . المكونات الظهارية و العضلية الظهارية تكون محفوظة .

العلاقة بين المكون اللحمي و الظهاري في هذا الورم تأخذ شكلا واحدا على كامل مساحة الورم و نمطان من النمو يمكن أن يتظاهران :

- النمط داخل القنوي : حيث أن النمو اللحمي يضغط القنوات في في شقوق خطية صغيرة .
- النمط حول القنوي : القنوات تحافظ على بنيتها الأنبوبية , محاطة بفرط تكاثر لحمي .

هذه الأنماط ليس لها أهمية سريرية أو انذارية .





Phyllodes Tumor

- *Phyllodes tumors, like fibroadenomas, arise from intralobular stroma.*
- *Although they can occur at **any age**, most present in the sixth decade, **10 -20 years later** than the peak age for fibroadenomas.*
-
- *The tumors **vary in size** from a few centimeters to **massive lesions.***
- *The larger lesions often have bulbous protrusions (phyllodes is Greek for **"leaflike"**) due to the presence of nodules of proliferating stroma covered by epithelium. In some tumors these protrusions extend into a **cystic space**.*
- *Phyllodes tumors are distinguished from the more common fibroadenomas on the basis of **cellularity, mitotic rate, nuclear pleomorphism, stromal overgrowth,** and **infiltrative borders**.*
- ***Low-grade lesions** resemble fibroadenomas but are more cellular and contain mitotic figures.*
- ***High-grade lesions** may be difficult to distinguish from other soft-tissue sarcomas and may have foci of mesenchymal differentiation (e.g., rhabdomyosarcoma or liposarcoma).*
- *the majority of high-grade lesions are reported to have amplification of HER2/neu.*

الأورام الورقية :

- ✓ الأورام الورقية هي مثل الغدومات الليفية تنشأ من اللحمة بين الفصية .
- ✓ على الرغم من أنها قد تظهر في أي عمر , فان معظمها يتظاهر في العقد السادس من العمر , بعد بحوالي ١ إلى ٢٠ سنة من العمر القمي لظهور الأورام اللحمية الأخرى .
- ✓ الأورام تتراوح في حجمها بين عدة سنتيمترات الى آفات ضخمة .
- ✓ الآفات الأضخم عادة ما تمتلك اندخالات بصلية و ذلك بسبب وجود عقيدات من لحمة تكاثرية مغطاة بالظهارية . في بعض الأورام هذه الاندخالات تمتد إلى المنطقة الكيسية .
- ✓ يتم تمييز الأورام الورقية عن الغدومات الليفية الأكثر شيوعا على أساس النمط الخلوي . , النشاط الانقسامي , الكشم النووي , النمو اللحمي و الحواف الارتشاحية . ويقسم الورم لدرجتين: منخفضة وعالية
- ✓ الآفات منخفضة الدرجة تشبه الغدومات الليفية لكنها أكثر خلوية و تتضمن مظاهر انقسامية والحواف غير منتظمة.
- ✓ الآفات ذات الدرجة العالية(الأخطر) ربما تكون صعبة التمييز عن أورام النسيج اللحمي الرخو الأخرى و يمكن أن تحتوي على عقيدات من التمايز الميزانشيمي (كمثال عليها الساركوما العضلية المخططة , و الساركوما الشحمية)
- ✓ غالبية الأورام ذات الدرجة العلية تتميز بوجود فرط تعبير جيني عن
- ✓ HER2 \NEU

- *Phyllodes tumors must be* ***excised with wide margins*** *or* ***by mastectomy*** *to avoid local recurrences.*

- *Axillary lymph node dissection* ***is not indicated****, because the incidence of nodal metastases (as for other sarcomas) is exceedingly small.*
- *The majority are low-grade tumors that may recur locally but only rarely metastasize.*
- *Rare high-grade lesions behave aggressively, with frequent local recurrences and distant* ***hematogenous metastases*** *in about one third of cases.* ***Only the stromal component metastasizes***

يمكن استئصال الأورام الورقية بحواف عريضة بواسطة استئصال الثدي الواسع و ذلك لاستبعاد النكس الموضعي. استئصال العقد الابطية الابطية غير مستطب ,لأن حدثية النقائل الى العقد ، كما في أورام اللحمة الأخرى) هي صغيرة للغاية .(هام).. اي نستأصل بحواف واسعة ولكن دون تجريف للعقد

الغالبية العظمى من السرطانات منخفضة الدرجةة يمكن أن تنكس موضعيا لكن نادرا ما تعطي نقائل .

في حالات نالدرة الآفات ذات الدرجات المرتفعة تتصرف بشكل عنيف , مع نكس موضعي متكرر و نقائل دموية بعيدة في حوالي ثلث الحالات , فقط المكون اللحمي هو ما يرتشح ويعطي نقائل.



Carcinoma arising in the male breast

- is a **rare occurrence**. The overall incidence in men is only **1% of that in women.**
- **Risk factors are similar to those in women** and include
  - first-degree relatives with breast cancer,
  - decreased testicular function (e.g., Klinefelter syndrome),
  - exposure to exogenous estrogens,
  - increasing age, infertility, obesity, prior benign breast disease,
  - exposure to ionizing radiation, and residency in Western countries.
- Gynecomastia does not seem to be **a risk factor.**
- From **5-15%** of cases in males are attributed to germline ***BRCA2*** **mutations.**
- There is a 60-75% chance of a *BRCA2* mutation in families with at least one affected male.
- From **3-8%** of cases are associated with **Klinefelter syndrome.**
- The pathology of male breast cancer is remarkably **similar to that of cancers seen in women.**
- The expression of **molecular markers** and **prognostic factors** are similar in men and women.
- Because breast epithelium in men is limited to large ducts near the nipple, carcinomas usually present as a **palpable subareolar mass**, 2-3 cm in size.

السرطانة الناشئة في ثدي الذكر :

- هو تظاهر نادر , إجمالي الحدوث لدى الرجال هو حوالي ١ % من نسبته لدى الإناث .
- عوامل الخطورة مشابهة لمثيلاتها لدى النساء , و تتضمن :
  - أقارب من الدرجة الأولى مصابين بسرطان الثدي.
  - نشاط خصيوي منخفض (كما في متلازمة كلاين فلتر)
  - التعرض للاستروجينات من مصدر خارجي .
  - التقدم في العمر , العقم , السمنة , آفة ثدي سليمة سابقة .
  - التعرض للإشعاع المؤين .
- التثدي لا يبدو كعامل خطورة (هام).
- حوالي ٥ إلى ١٥ % من الذكور مرتبطين بطفرات تكاثرية في الجين BRCA2
- هناك احتمالية لتواجد طفرات في الجين BRCA 2 لدى العائلات التي تحتوي فرد واحد مصاب بسرطان الثدي بنسبة ٦٠ إلى٧5%
- حوالي ٣ إلى ٨ % من الحالات مرتبطة بمتلازمة كلاينفلتر .
- التشريح المرضي لسرطانة الثدي لدى الذكور مشابهة لمثيلاتها لدى الإناث .
- التعبير عن الواسمات الجزيئية و عوامل الإنذار مشابهة لتلك لدى الإناث .
- لان ظهارية الثدي لدى الذكور تكون محددة بالقنيات الكبيرة قرب الحلمة , فان السرطانات عادة ما تتظاهر بكتلة مجسوسة حول الهالة حوالي ٢ إلى ٣ سم حجما .

- **Nipple discharge** is a common symptom.
- The carcinoma is situated **close to the overlying skin** and **underlying thoracic wall,** and even small carcinomas can invade these structures and **ulcerate** through the skin.
- Dissemination follows the same pattern as in women, and **axillary lymph node involvement** is present in **about half of cases** at the time of diagnosis.
- Distant metastases to the **lungs, brain, bone,** and **liver** are common.
- Although men present at **higher stages,** prognosis is similar in men and women when they are matched by stage.
- Most cancers are treated locally with mastectomy and axillary node dissection. The same systemic treatment guidelines are used for men and women, and response rates are similar

- النز الحلمي هو عرض شائع .
- السرطانة تتوضع بشكل قريب من الجلد المغطي لها و و جدار الصدر خلفها , لذلك فحتى السرطانات الصغيرة ممكن أن تغزو هذه البنى و تسبب تقرحات عبر الجلد .
- الانتشار يتبع نفس النمط الحاصل لدى النساء, شمول العقد اللمفية الابطية يظهر في حوالي نصف الحالات في وقت التشخيص .
- النقائل البعيدة إلى الرئتين و العظام و الدماغ شائعة.
- على الرغم أن الرجال يعرضون على التشخيص في المراحل المتقدمة ؛ فان الانذار لدى الذكور و الاناث متعادل في كل درجة .
- معظم الأورام يتم معالجتها موضعيا بواسطة الاستئصال التام للثدي و تجريف العقد الابطية , نفس القواعد العلاجية الجهازية متبعة لدى كل من الذكور و الاناث , و معدلات الاستجابة للعلاج تكون متساوية

تم العمل ....

نشكر الله .....

AYHAM BAKOUR AL HALLAK

AHMAD NOUR SULEIMAN